

ENTWICKLUNG VON K-KOMPLEXEN ALS ELEMENT DES SCHLAFSTADIUMS  
NREM 2 IM KINDESALTER

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Stefanie Kirchberg, geb. Kühn  
geboren am 28.07.1982 in Leinefelde**

### **Gutachter**

- 1. Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle, Jena**
- 2. Prof. Dr. Matthias Schwab, Jena**
- 3. Prof. Dr. Michael Urschitz, Mainz**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 17.03.2015**

## Abkürzungsverzeichnis

A1/M1	Referenzableitung über aurikulär/Mastoid, links
A2/M2	Referenzableitung über aurikulär/Mastoid, rechts
AASM	American Academy of Sleep Medicine
C3/C4	zentrale EEG-Ableitung, links/rechts
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
F3/F4	frontale EEG-Ableitung, links/rechts
J.	Jahr/Jahre
KK	K-Komplex
Li	links
M.	Monat/Monate
m	männlich
n	Anzahl
N2, NREM 2	Schlafstadium N2
NREM	Non Rapid Eye Movement
O3/O4	okzipitale EEG-Ableitung, links/rechts
Re	rechts
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
TST	Total Sleep Time / Totale Schlafzeit
w	weiblich

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
1 Einleitung	7
1.1 Definition und Bewertungskriterien von K-Komplexen	7
1.2 Entdeckung und Entwicklung morphologischer Kriterien zu K-Komplexen	9
1.3 Funktionelle Bedeutung der K-Komplexe	11
1.4 Neurophysiologische Grundlagen von K-Komplexen	13
1.5 Entwicklung der K-Komplexe im Altersgang	13
2 Ziele der Arbeit	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Probanden	18
3.2 Polysomnographie	18
3.3 Auswertung der Polysomnographie und Analyse der K-Komplexe	19
3.4 Statistische Auswertung	21
4 Ergebnisse	22
5 Diskussion	29
6 Fehlerbetrachtung	39
7 Schlussfolgerungen	40
Literaturverzeichnis	43
Anhang	52

## **Zusammenfassung**

Das kindliche Schlaf-EEG weist, bedingt durch den Reifungsprozess des zentralen Nervensystems, im Altersgang entscheidende Veränderungen auf. K-Komplexe sind charakteristische Graphoelemente, die spontan als auch durch äußere Reize ausgelöst auftreten können. Sie kennzeichnen den Übergang vom Schlafstadium NREM 1 oder REM zum Stadium NREM 2, bzw. je nach Anteil der Delta-Wellen in der jeweiligen Epoche zum Stadium NREM 3. Die Unterschiede in der Ableittechnik und der Wandel im Definitionsbegriff zu K-Komplexen erlaubt nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit vorangegangenen Untersuchungen, zumal die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen an erwachsenen Probanden durchgeführt wurden. Zur Entwicklung der K-Komplexe im Kindesalter existieren nach heutigem Kenntnisstand keine direkt vergleichbaren Daten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit des Auftretens von K-Komplexen im Schlafstadium N2/ NREM 2 und die Ausprägung der Amplitudenhöhe über der frontalen und zentralen Hirnregion bei gesunden Kindern vom Säuglingsalter bis zur Adoleszenz darzustellen, unter Berücksichtigung des physischen Entwicklungsstadiums bei den Kindern und Jugendlichen in der Pubertät. Die in dieser Arbeit ermittelten Normwerte sollen das Scoring der Schlafstadien vereinfachen und die frühzeitige Entdeckung neurologischer und morphologischer Reifeverzögerungen ermöglichen.

Es wurden 108 gesunde Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahre, aufgeteilt in 9 Altersgruppen, davon 54 weibliche und 54 männliche Probanden über den Zeitraum einer Nacht (first-night) polysomnographisch überwacht. Die Bewertung der K-Komplexe erfolgte im Schlafstadium NREM 2.

Die ersten K-Komplexe wurden im Alter von 6 Monaten registriert. Die durchschnittlich ermittelte Anzahl von K-Komplexen (Median/ Interquartilsabstand) erstreckt sich von 2,6/ 1,7 pro Stunde N2 in der Altersgruppe 1 (0,7/ 0,3 Jahre) bis 35,7/ 26,7 pro Stunde N2 in der Altersgruppe 9 (Tanner 5, 16,8/ 1,2 Jahre). Während für die Anzahl der ermittelten K-Komplexe und die Amplitudenhöhe über der frontalen Ableitung ein statistisch signifikanter altersabhängiger Unterschied

nachgewiesen werden konnte (Kruskal-Wallis-Test,  $p < 0,01$ ), zeigten sich über der zentralen Region keine signifikanten Veränderungen. In den Altersgruppen 1 (0,7/ 0,3 Jahre) bis 6 (10,9/ 1,4 Jahre) erreichen die Amplitudenwerte in C3 leicht höhere Werte als in F3. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass ab der Altersgruppe 7 (13,3/ 2,1 Jahre) K-Komplexe über der Frontalregion besser zu erkennen sind als über der Zentralregion. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede konnten in den Untersuchungen zu dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Hauptcharakteristika des Schlafstadiums N2 sind Schlafspindeln und K-Komplexe, die abhängig vom Alter in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte sehr geringe Häufigkeit von K-Komplexen bei jüngeren Kindern erschwert die Bestimmung der Schlafstadien, was Konsequenzen für die Definition des Schlafstadiums NREM 2 in diesen Altersgruppen hat. Das Stadium N2/ NREM 2 macht altersabhängig etwa ein Drittel bis die Hälfte der Gesamtschlafzeit TST aus. Dies betont die Wichtigkeit der Festlegung auf einheitliche Definitionen bei der Bestimmung dieses Stadiums.

Veränderungen in der Frequenz und in der Amplitude des Elektroenzephalogramms kennzeichnen den Prozess der Hirnreifung im Kindesalter. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, analog zur ontogenetischen Entwicklung des präfrontalen Kortex, einen Wandel in der Häufigkeit und Ausprägung von K-Komplexen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit von 3 EEG-Ableitungen für eine polysomnographische Diagnostik zur Erfassung frontaler, zentraler und okzipitaler Aktivitäten. Die ermittelten altersabhängigen Normwerte ermöglichen hierdurch die frühzeitige Erkennung neurologischer Reifeverzögerungen.

# 1 Einleitung

Das kindliche Schlaf-Elektroenzephalogramm (EEG) weist im Altersgang entscheidende Veränderungen auf. Mit zunehmender Reife des zentralen Nervensystems ändert sich die Morphologie der Grundaktivität des Schlaf-EEG. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter beobachtet man eine Theta- und Delta-Aktivität. Die Delta-Aktivität tritt im Erwachsenenalter nur im Tiefschlaf auf und ist andernfalls Hinweis auf eine krankhafte Hirnveränderung. In Abhängigkeit von der Schlaftiefe werden bestimmte transiente EEG-Muster beobachtet (Geisler 2006). K-Komplexe und Schlafspindeln stellen typische Elemente im Stadium NREM 2/ N2 dar und werden daher zur Bewertung der Schlafstadien herangezogen. Nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) werden für das Scoring von NREM 2 mindestens eine Schlafspindel und/oder K-Komplex über den Zeitraum von 3 min gefordert. Die AASM-Regeln fordern das Auftreten von 1 Schlafspindel oder 1 K-Komplexes in einer 30-Sekunden-Epoche zu Beginn des Schlafstadiums N2. Auch wenn in den folgenden Epochen mit einer niedrigamplitudigen oder gemischt-frequenten EEG-Frequenz keine K-Komplexe oder Schlafspindeln auftreten ist weiter N2 zu scoren (Iber et al. 2007) bis ein klarer Stadienwechsel erkennbar ist bzw. ein Arousal auftritt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung der K-Komplexe vom Säuglingsalter bis zur Adoleszenz untersucht. An gesunden Probanden wurden die Häufigkeit des Auftretens sowie die Amplitudenhöhe der Elemente ermittelt. Ziel ist es, altersabhängige Normwerte zum K-Komplex zu erhalten, was das Scoring der Schlafstadien vereinfachen und die frühzeitige Erkennung einer neurologischen Reifeverzögerung ermöglichen soll.

## 1.1 Definition und Bewertungskriterien von K-Komplexen

Nach den Regeln der „American Academy of Sleep Medicine“ (AASM) handelt es sich bei einem K-Komplex definitionsgemäß um „eine gut abgegrenzte negative scharfe Welle mit unmittelbar folgender positiver Komponente, die sich vom Hintergrund-EEG abhebt, deren Gesamtdauer  $\geq 0,5$  Sekunden beträgt und gewöhnlich eine maximale Amplitude über der frontalen Ableitung hat“ (Iber et al. 2007). Letzteres steht im Gegensatz zu der von Rechtschaffen und Kales (1968)

geäußerten Meinung, dass der K-Komplex am stärksten über dem Vertex ausgeprägt sei.

Für das Scoring von K-Komplexen sind eine genaue Begriffsdefinition und eindeutige Bewertungskriterien für die reproduzierbare Beurteilung der Schlafstadien erforderlich. Beide Komponenten der Graphoelemente müssen die Grundlinie deutlich überschreiten und die Dauer von mindestens 0,5 Sekunden aufweisen, wobei die Dauer vom Beginn der negativen Komponente bis zum Rückkehr des Signals zur Grundlinie nach der positiven Komponente gemessen wird (Geisler 2006). Ein wichtiges Kriterium zur Bestimmung eines K-Komplexes ist, dass dieser sich von der Hintergrundaktivität gut abgrenzen lässt. Eine Mindestamplitude wird weder nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) noch nach den Regeln der AASM (Iber et al. 2007) gefordert.

Erste Studien betrachteten eine im Anschluss folgende Schlafspindel als zugehörigen Teil zum K-Komplex (Davis et al. 1939). Nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) gilt, dass K-Komplexe häufig gefolgt von Schlafspindeln auftreten, aber nicht mit diesen assoziiert sein müssen. Nach K-Komplexen sind oft auch Arousals zu finden, die nach AASM-Regeln mindestens 3 Sekunden andauern. Nach der Definition zu K-Komplexen im AASM-Manual zum Scoring von Schlaf gilt: „Ein Arousal ist mit einem K-Komplex assoziiert, wenn es nicht später als 1 Sekunde nach Ende des K-Komplexes beginnt“ (Iber et al. 2007).

K-Komplexe treten im Stadium NREM 2 und im slow-wave sleep auf. Sie sind unter anderem Indikator für den Übergang aus dem Schlafstadium NREM 1 oder REM zum Schlafstadium NREM 2 bzw., abhängig vom Anteil der Delta-Wellen, zum Schlafstadium NREM 3. Mit zunehmender Schlaftiefe treten initial Wellenformationen auf, welche noch nicht den erforderlichen Kriterien eines K-Komplexes entsprechen, aber sich dem entsprechenden Muster bereits annähern. Diese werden als sogenannte „anfängliche“ K-Komplexe betrachtet (Geisler 2006, Rechtschaffen und Kales 1968).

K-Komplexe können durch akustische oder auch andere Sinnesmodalitäten ausgelöst werden. Zusätzlich treten sie ohne erkennbare äußere Reize auf. Nicht



eindeutig geklärt ist die Frage, ob sie in diesen Fällen durch interne Reize, wie zum Beispiel Schmerzreize oder ähnliches ausgelöst werden, oder ob sie tatsächlich spontan auftreten (Ackner und Pampiglione 1957, Geisler 2006). Die Formation variiert mit der Position der EEG-Elektroden und dem Bewusstseinslevel. Nach Amzica und Steriade (2002) werden K-Komplexe durch langsame kortikale Oszillationen generiert. Sie entstehen hiernach spontan und regelmäßig, werden aber aufgrund von Überlagerung durch andere Gehirnaktivitäten und durch Beschränkungen der Ableittechnik nicht immer registriert (Amzica und Steriade 2002, Geisler 2006).

Die Analyse von akustisch ausgelösten K-Komplexen zeigt drei typische Komponenten, die als N300 (oder N350), N550 und P900 bezeichnet werden. Die angegebene Nomenklatur unterscheidet nach ihrer Polarität (N=Negativ, P=Positiv) und dem Abstand ihres Gipfels vom auslösenden Reiz in Millisekunden. Die beiden von Rechtschaffen und Kales (1968) beschriebenen Komponenten N550 und P900 werden somit in der Mittelung noch durch eine weitere negative Komponente ergänzt (Geisler 2006). Zudem sind von Ujászai und Halász (1988) weitere Latenzen zwischen 100 Millisekunden (N100) und fast 2 Sekunden (P1900) gemessen worden.

K-Komplexe lassen sich häufig schwer von Delta-Wellen abgrenzen. Während isoliert auftretende K-Komplexe zumeist gut detektiert werden können, ist dies bei Überlagerung mit einer Serie von aufeinanderfolgenden Delta-Wellen meist nicht möglich. Ebenso sollte die oft zu beobachtende negative Nachschwankung auf einen isolierten K-Komplex nicht als Delta-Welle gedeutet werden (Rodenbeck 2006).

## **1.2 Entdeckung und Entwicklung morphologischer Kriterien zu K-Komplexen**

Zahlreiche Untersuchungen und Publikationen zu K-Komplexen wurden in den letzten Jahrzehnten durchgeführt und veröffentlicht. Colrain (2005) bietet in seiner Arbeit einen historisch und thematisch basierten Überblick zu der bis dahin vorhandenen Literatur. Ausgehend von der Entdeckung durch Loomis et al. (1938) skizziert er die Bedeutung sowie die Entdeckungen zum neurophysiologischen Hintergrund des Graphoelementes.

Das Auftreten von K-Komplexen wurde erstmalig von Loomis et al. (1938) beschrieben. Die damals als „K-waves“ bezeichneten Elemente wurden im Schlafstadium C beobachtet, welches nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) dem Stadium NREM 2 entspricht. In den Versuchen von Loomis et al. (1938) wurde das Auftreten evozierter K-Komplexe nach akustischen Signalen, wie auch spontan auftretende K-Komplexe beobachtet. Hierbei wurde eine maximale Ausprägung über der zentralen Region registriert, weniger über frontal und am geringsten über okzipital. Die schon damals wahrgenommenen morphologischen Auffälligkeiten sind Bestandteil der heutigen Definition von K-Komplexen.

Diese Beobachtungen werden zum Teil durch die Ergebnisse der Untersuchungen von Davis et al. (1939) gestützt, in denen erstmalig die Struktur der einzelnen Anteile des K-Komplexes untersucht und beschrieben wird. Die charakteristischen Elemente eines spontan auftretenden K-Komplexes werden zum wichtigen Kriterium bei der Ermittlung der Schlafstadien. Davis et al. (1939) beschreiben, dass die Graphoelemente aus 2 Komponenten bestehen. Zum einen eine langsame Komponente, welche der heutigen Definition eines K-Komplex entspricht und gekennzeichnet ist durch einen maximalen negativen Peak mit einer folgenden positiven Welle. Zum anderen eine schnelle Komponente, welche für einige Sekunden mit einer Frequenz von 14 Hz oder 8 Hz im Anschluss der langsamen Komponente beobachtet wird. Nach dem heutigen Kenntnisstand (Geisler 2006) entspricht diese dem häufig zu beobachtenden Phänomen einer dem K-Komplex unmittelbar folgenden Schlafspindel im beta-Bereich bzw. eines alpha burst als Zeichen einer Arousalreaktion.

Langsame und schnelle Komponenten sind über der zentralen und frontalen Region mit maximaler Ausprägung zu detektieren. Die Amplitudenspannweite für die erste Komponente erstreckt sich im Negativen von -50  $\mu$ V bis -100  $\mu$ V und im Positiven bis 100  $\mu$ V. Entscheidende Unterschiede werden bei gesonderter Betrachtung der ersten (langsamen) Komponente festgestellt. Hier werden „frontale“ und „zentrale“ Typen unterschieden. K-Komplexe, welche einen schnellen Ablauf der großen Welle zeigen, haben die maximale Ausprägung über der zentralen Region. K-Komplexe mit einer langsamen, runden Wellenform der ersten Komponente zeigen eine maximale Ausprägung über der frontalen Region (Davis et al. 1939).

Die erste systematische Beschreibung von K-Komplexen gelang Roth et al. (1955). Unterschieden wurden drei Komponenten: eine negative Welle, gefolgt von einer positiven Welle und einer 12-14 Hz Spindelaktivität. Nach seinen Beobachtungen wies die erste Komponente, welche der initial scharfen negativen Welle entspricht, die maximale Amplitude über der Vertexregion auf, während die langsame positive Welle prominenter über der Frontal-Region erschien. (Roth et al. 1955)

Bremer et al. (1970) erarbeiteten Kriterien für eine automatische Detektion von K-Komplexen. Gefordert wurde eine biphasische Welle, bestehend aus einer schnellen und einer hieran angrenzenden langsamen Komponente mit einer Gesamtdauer von 0,5-1 Sekunde und einer Amplitudenspannweite zwischen 100-400  $\mu$ V. Nachfolgende Untersuchungen von evozierten K-Komplexen wiesen ein Amplitudenmaximum über der frontalen Region bis 600  $\mu$ V auf (Ujszászi und Halász 1986).

### **1.3 Funktionelle Bedeutung der K-Komplexe**

Die Bedeutung von K-Komplexen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine vollständige Erklärung existiert bis heute nicht. Die Spannbreite der Auffassungen reicht von einer schlafstabilisierenden Funktion der K-Komplexe bis zur Einordnung dieser Muster als Arousal. Ein Arousal stellt eine plötzliche Frequenzänderung im EEG dar und kann einen Wechsel im Schlafstadium zur Folge haben. Zum Teil sind K-Komplexe von manifesten Arousals oder sogar einer vollständigen Aufwachreaktion gefolgt (Geisler 2006). Roth et al. (1955) postulieren den Zusammenhang mit der Arousalentstehung, wobei auch die Behauptungen von Walter (1953) akzeptiert und gestützt werden. Nach den Beobachtungen von Walter (1953) stellen K-Komplexe eine Art Schutzmechanismus zur Aufrechterhaltung des Schlafes dar. Seiner Auffassung nach können K-Komplexe das Auftreten von Arousals verhindern und sind somit Indiz für einen tiefen, stabilen Schlaf.

Mit der Entdeckung des REM-Schlafes wurde für kurze Zeit ein Zusammenhang zwischen K-Komplexen und Träumen vermutet. Diese Hypothese wurde jedoch schnell verworfen, nachdem gezeigt werden konnte, dass K-Komplexe im Stadium REM nicht auftreten (Walter 1953).

Zusätzlich wird die „Arousal-Funktion“ gestützt durch die Beobachtung, dass K-Komplexe assoziiert mit Ereignissen auftreten, welche den Schlaf stören, wie z.B. schlafbezogene Atmungsstörungen oder Beinbewegungen, und mit einer Aktivierung des autonomen Nervensystems einhergehen. Dieses konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden (Ackner und Pampiglione 1957, Heald et al. 1989, Hornyak et al. 1991, Monstad und Guilleminault 1999).

Entgegen der „Arousal-Funktion“ gewinnt die „schlafstabilisierende Funktion“ in den jüngeren Jahren mehr und mehr an Bedeutung. Dies ist nicht zuletzt den Erkenntnissen zur Entstehung der K-Komplexe von Amzica und Steriade (2002) geschuldet. Diverse experimentelle Studien stützen das Konzept der Arousalinhibition und betonen die Funktion der K-Komplexe, welche zur Aufrechterhaltung des Schlafes das Auftreten von Arousals verhindern (Vetter und Böker 1962, Hess 1965).

Ergänzend konnte mit zunehmender Delta-Aktivität in Vorbereitung auf den Tiefschlaf eine steigende Anzahl an K-Komplexen nachgewiesen werden. Beobachtet wurde in diesem Zusammenhang eine abnehmende K-Komplex-Dichte und eine entsprechende Zunahme des Intervalls zwischen 2 K-Komplexen mit steigender Anzahl der Schlafzyklen im Verlauf der Nacht. Eine ähnliche Regression ist auch bei Betrachtung der Delta-Aktivität von Schlafzyklus zu Schlafzyklus zu beobachten. Beim Vergleich des Übergangs vom Stadium NREM 2 zum slow-wave sleep mit dem vom NREM 2 zum REM, ist eine höhere Häufigkeit des Auftretens der K-Komplexe vor dem Übergang zum Tiefschlaf zu verzeichnen. (Halász et al. 1985)

Die von Halász et al. (1985) erbrachten Nachweise konnten von De Gennaro et al. (2000) bestätigt werden. Hiernach ist es durchaus legitim, K-Komplexe als Vorboten der Delta-Wellen zu betrachten.

Der Zusammenhang zwischen K-Komplexen und slow-wave sleep mit der Arousalhypothese zeigt, dass K-Komplexe die Antwort auf äußere oder innere Reize reflektieren und eine Antwort im autonomen Nervensystem hervorrufen können. Colrain (2005) kommt in seinem Review zu der Erkenntnis, „dass die Art der kortikalen Antwort, die notwendigerweise Resultat synchronisierter Entladungen

vieler kortikaler Zellen sein müsse, wahrscheinlich dazu diene, ein kortikales Arousal zu verhindern. Gelingt dies, gehe der Schlaf weiter. Gelingt dies nicht, ereigne sich trotzdem ein Arousal“.

#### **1.4 Neurophysiologische Grundlagen von K-Komplexen**

Wichtige Erkenntnisse zu den neurophysiologischen Grundlagen von K-Komplexen wurden von Amzica und Steriade (1998, 2002) publiziert.

Den K-Komplexen unterliegt ein salvenartiges Entladungsmuster großer kortikaler Zellverbände. Grundlage ist ein Wechsel zwischen Hyperpolarisation und Depolarisation kortikaler Neurone. Diese Veränderungen im Membranpotential bewirken langsame Schwingungen ( $<1$  Hz), welche charakteristisches Merkmal der Tiefschlafstadien sind. Mit zunehmender Tiefe des Schlafes ändert sich die Form und Frequenz der K-Komplexe. Die Schwingungen werden gleichmäßiger, sodass in höheren Schlafstadien K-Komplexe als Delta-Wellen wahrgenommen werden (Amzica und Steriade 2002).

An Hand von Untersuchungen an Katzen konnte gezeigt werden, dass die große negative Komponente des K-Komplexes mit einer intrazellulären Depolarisation kortikaler Neurone und die langsame positive Komponente mit einer intrazellulären Hyperpolarisation korrespondiert (Amzica und Steriade 1998).

#### **1.5 Entwicklung der K-Komplexe im Altersgang**

Die Mehrzahl der Entdeckungen zur Altersentwicklung der K-Komplexe basiert auf Untersuchungen, welche an erwachsenen Probanden durchgeführt wurden. In dem Review von Halász (2005) ist die in Tabelle 1 dargestellte Übersicht der Ergebnisse zu der Häufigkeit von K-Komplexen aus Studien der bis dahin veröffentlichten Literatur enthalten. Hierbei ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Definitionen, die für die jeweiligen Untersuchungen zum K-Komplex herangezogen wurden, eingeschränkt.

**Tabelle 1:** Häufigkeit von K-Komplexen im Schlafstadium NREM 2\* aus Halász (2005).

Quellen	KK/min NREM 2	SD/SEM	Probandenauswahl
Vetter und Böker 1963	1,0		15 junge gesunde Personen
Johnson und Karpan 1968	1,21 (0,75 – 1,93)		9 junge männliche Erwachsene
Johnson et al. 1976	1,48	SD: 0,64	5 junge gesunde Erwachsene
Pivik und Dement 1986	2,13 – 3,48		4 gesunde Erwachsene
Scott et al. 1978	0,95 – 3,64		8 Erwachsene
Wauquier 1995	1,3 – 1,6		10 gesunde Probanden
Nicholas et al. 2002a	1,37	SD: 0,51	6 junge Erwachsene
Paiva und Rosa 1991	1,9 NREM 1-2		5 junge Erwachsene
Verbeek et al. 1993	1,7	SD: 0,44	15 gesunde Erwachsene
Kubicki et al. 1988	1,7 (0,8 – 3,3)		12 Erwachsene
Halász et al. 1985a	1,02		9 junge Erwachsene
Halász et al. 1985	0,7 – 1,7		1 Person über 21 Nächte
Lavigne et al. 2002	0,92		10 junge Probanden
De Gennaro et al. 2000	3,76	SEM: 0,50	10 männliche Studenten (20-30 Jahre)
McCromick et al. 1997	2,3(±1,1)		2 männliche, 6 weibliche Probanden (14-28 Jahre)
Crowley et al. 2002	m: 2,26 w: 2,39	SD: 0,38 SD: 0,56	6 männliche (m), 6 weibliche (w) Probanden (18-25 Jahre)

\*abweichende Definition von K-Komplexen in den verschiedenen Studien

Im Altersgang konnte von Kubicki et al. (1989), Wauquier (1993) und Crowley et al. (2002) eine Abnahme der Häufigkeit von K-Komplexen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse hierzu sind in der Tabelle 2 aus dem Review von Halász (2005) ersichtlich. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass das zentrale Nervensystem auch im Alter Veränderungen aufweist.

**Tabelle 2:** Altersabhängigkeit der Häufigkeit von K-Komplexen [/min NREM 2] in verschiedenen Studien aus Halász (2005).

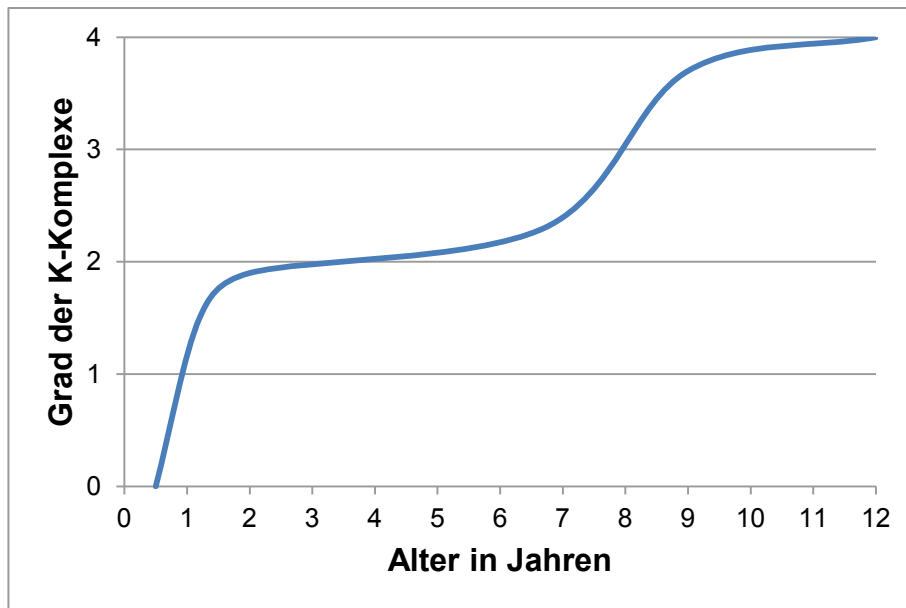
	Probanden unter 30 Jahre	Probanden über 50 Jahre
Kubicki et al. 1989	1,2 – 3,2	0,7 – 1,7
Wauquier 1993	1,2 – 1,6	0,7 – 1,7
Crowley et al. 2002	m: 2,26 (SD: 0,38), w: 2,39 (SD: 0,56)	m: 1,63 (SD: 0,85), w: 2,12 (SD: 0,88)

Crowley et al. (2002) führten Untersuchungen an jungen Erwachsenen (mittleres Alter  $21 \pm 2,5$  Jahre) im Vergleich zu älteren Erwachsenen (mittleres Alter  $75 \pm 6,3$  Jahre) durch und konnten einen signifikanten Rückgang der K-Komplex-Anzahl und -Dichte bei den Probanden im höheren Alter nachweisen. Ursächlich wird eine assoziierte altersabhängige Alteration thalamo-kortikaler Regulationsmechanismen, welche der Generation von Delta-Wellen und K-Komplexen unterliegen, vermutet (Crowley et al. 2002). Die Ergebnisse der Arbeit von Crowley et al. (2002) stützen die Beobachtungen vorangegangener Publikationen (Kubicki et al. 1989, Wauquier 1993).

In einer anderen Arbeit von Crowley et al. (2002a) wird die Amplitude akustisch evozierter K-Komplexe ermittelt und deren altersabhängigen Veränderungen betrachtet. Mit zunehmendem Alter zeigt sich eine Abnahme in der Amplitudenhöhe sowohl für die K-Komplexe, als auch für die Delta-Aktivität. In der Gesamtbetrachtung stützt dies die Hypothese, dass K-Komplexe und Delta-Wellen gemeinsamen Ursprungs sind. (Crowley et al. 2002a)

Eine Reihe von Untersuchungen zeigte zudem eine altersabhängige Abnahme der grauen Substanz im frontalen und präfrontalen Kortex (Pfefferbaum et al. 1994, Pfefferbaum et al. 1999). Dieser Prozess erklärt die altersspezifischen Veränderungen hinsichtlich der Ausprägung der Delta-Wellen und K-Komplexe. Betrachtet man die Funktion der K-Komplexe als schlafschützendes Element, lässt sich hiermit die im Alter zu beobachtende niedrigere Weckschwelle und höhere Schlaffragmentation erklären (Crowley et al. 2002a).

Deutlich weniger Publikationen als für das Erwachsenenalter existieren zur Entwicklung der K-Komplexe im Kindesalter. Bei termingerechter Geburt sind K-Komplexe für gewöhnlich im Alter von 5 bis 6 Monaten vorhanden (Anders et al. 1971, Metcalf et al. 1971, Scholle und Schäfer 1999, Grigg-Damberger et al. 2007). Die K-Komplexe wurden in den Untersuchungen von Metcalf et al. (1971) nach verschiedenen Kriterien bewertet. Die Kriterien umfassen Abgrenzbarkeit von der Hintergrundaktivität, Vertexdominanz, Frequenz der initial scharfen, hoch-amplitudigen Welle sowie Verteilung über der zentralen und lateralen Hirnregion. Die Summation der Kriterien reflektiert den „Grad“ der K-Komplexe, welcher im Altersgang beurteilt und in Abhängigkeit vom Alter bei Metcalf et al. (1971) graphisch dargestellt wurde, siehe Abbildung 1. Innerhalb der ersten beiden Lebensjahre wurden die stärksten Veränderungen in der Ausprägung der K-Komplexe nachgewiesen. Ab dem 2. Lebensjahr stagniert die Entwicklung. Erst im Alter von 6,5 Jahren wird ein erneuter Reifungsprozess beobachtet, welcher durch signifikante morphologische Änderungen der K-Komplexe gekennzeichnet ist. Dieser hält bis zum 12. Lebensjahr an, wonach sich ein erneutes Plateau einstellt.



**Abbildung 1:** Zusammenhang zwischen Alter der Probanden und Grad der K-Komplexe nach Metcalf et al. (1971).

Wie Metcalf et al. (1971) beschrieben, ändert sich ab dem 6. Lebensmonat die Aktivität über der Vertexregion. K-Komplexe grenzen sich zunehmend von der Hintergrundaktivität ab und sind klar detektierbar. Zwischen 1,5 und 2 Jahren gewinnen die Elemente sukzessive an Kontur. Im Alter von 2 Jahren sind K-Komplexe über der Vertexregion am stärksten ausgeprägt.

Insbesondere die initial hochamplitudige Komponente zeigt im Altersgang eine zunehmende Ausprägung. Im ersten Lebensjahr wird ein repetitives Auftreten der K-Komplexe, als sogenannte „focal bursts“, beobachtet. Ab dem Alter von 2,5 Jahren nimmt das salvenartige Auftreten ab und K-Komplexe erscheinen zunehmend isoliert.

Zwischen dem 3. und 9. Lebensjahr sind die K-Komplexe vorwiegend gekennzeichnet durch ein repetitives Auftreten der initial scharfen und hochamplitudigen Welle, wodurch die anschließende langsame Komponente überlagert wird. Dieses repetitive Auftreten lässt zu Gunsten der langsamen Welle im Altersgang nach, wodurch diese mehr und mehr zum Vorschein kommt. Es wurde eine zunehmende inter- und intraindividuelle Variabilität im Alter von 3 bis 9 Jahren beobachtet. Erst im Jugendalter werden K-Komplexe mit den klassischen 2 Komponenten ohne das repetitive Auftreten der scharfen Welle registriert (Metcalf et al. 1971).



Nach der Ableitmethode in den Untersuchungen von Metcalf et al. (1971) wurde der EEG-Ausschlag für einen K-Komplex primär über der Vertexregion registriert und mit einer Zeitverzögerung von 250-500 ms in anderen Hirnregionen gemessen, was zu der Annahme führte, K-Komplexe haben einen primären „Vertexfocus“. Diese „Ausbreitung“ über dem Kortex weist ebenso Veränderungen im Altersgang auf. Bis zum Alter von 10 Jahren nimmt die Verteilung über dem Kortex ab und verschwindet im Alter von 14 bis 16 Jahren, wenn die Elemente morphologisch einheitlich, gut abgrenzbar und Vertex-begrenzt erscheinen. (Metcalf et al. 1971)

## **2 Ziele der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Häufigkeit von K-Komplexen im Schlafstadium N2/ NREM 2 und die Ausprägung der Amplitudenhöhe über der frontalen und zentralen Hirnregion bei gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren, unter Berücksichtigung des physischen Entwicklungsstadiums bei den Probanden in der Pubertät, darzustellen.

Das Schlafstadium N2/ NREM 2 stellt einen großen Anteil der Gesamtschlafzeit TST dar und wird in der Schlafstadienklassifikation durch K-Komplexe und Schlafspindeln definiert. Der Prozess der Hirnreifung vom Säuglingsalter bis hin zur Adoleszenz ist durch morphologische Änderungen gekennzeichnet, die sich auf das Enzephalogramm auswirken. Die Variation in der Frequenz und Amplitude des Enzephalogramms im Kindes- und Jugendalter geht unter anderem mit einem Wandel in der Häufigkeit und Ausprägung der K-Komplexe einher. Dies erschwert die Bewertung des Schlafstadium N2/ NREM 2 in einigen Altersstufen, wodurch die Wichtigkeit der Festlegung auf eine einheitliche Definition bei der Bestimmung dieses Stadiums verdeutlicht wird. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen altersabhängige Normwerte zu K-Komplexen ermittelt werden, die das Scoring der Schlafstadien vereinfachen und die frühzeitige Entdeckung neurologischer und morphologischer Reifeverzögerungen ermöglichen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Probanden**

In dieser Studie wurden 108 gesunde Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahre, davon 54 weibliche und 54 männliche Probanden (siehe Tabelle A1 im Anhang) polysomnographisch untersucht. Die Testpersonen wurden 9 Altersgruppen zugeordnet, wovon jede Gruppe 12 Probanden (6 weiblich und 6 männlich) einschließt. Während die Einteilung der Kinder bis zum 5. Lebensjahr nach dem Alter erfolgte, wurde bei den Probanden in der Pubertät das physische Entwicklungsstadium berücksichtigt. Anhand der vorliegenden äußeren Pubertätsmerkmale wurden die Personen nach Marshall und Tanner (1969, 1970) in verschiedene Stadien eingeteilt. Zusätzlich erfolgte die Trennung nach Geschlecht, sodass je Altersgruppe und Geschlecht 6 Probanden ( $n=6$ ) untersucht wurden. In die Analyse wurden deutsche Kinder kaukasischer Abstammung mit einem altersspezifisch normwertigen Body-Maß-Index zwischen der 10. und 90. Perzentile aufgenommen (Kromeyer-Hauschild 2001). Die Ableitungen der Kinder und Jugendlichen vom 1. bis 18. Lebensjahr entstammen dem Probanden-Pool zu der im Jahr 2011 publizierte Multizenter-Studie zur Ermittlung quantitativer Schlafparameter im Kindesalter (Scholle et al. 2011). Die Säuglinge im 1. Lebensjahr entstammen dem Patientenpool des Schlafmedizinischen Zentrums in Heilbad Heiligenstadt, wobei ausschließlich Ableitungen von Säuglingen mit polysomnographischen Normalbefund in die Studie aufgenommen wurden. Relevant für die Auswertung im 1. Lebensjahr waren die Ableitungen der Kinder ab dem 6. Lebensmonat. Präterminlich Geborene und Patienten mit psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die untersuchten Kinder waren frei von Infekten. Es wurden keine schlaffördernden Medikamente verabreicht. Kein Kind stand unter einer sedierend wirkenden Dauermedikation. Die Untersuchung wurde nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung sowie nach Einverständnis der Eltern und Kinder durchgeführt. Das natürliche Schlafverhalten wurde beobachtet.

### **3.2 Polysomnographie**

Die Kinder und Jugendlichen wurden über den Zeitraum einer Nacht polysomnographisch untersucht. Die Durchführung der Nachtableitung und

Auswertung der Polysomnographie erfolgte nach den Empfehlungen und Regeln der „American Academy of Sleep Medicine“ (AASM) (Iber et al. 2007).

Zu den aufgezeichneten Schlaf- und Atemparametern zählen die Ableitungen des Elektroenzephalogramms (EEG) über der frontalen, zentralen und okzipitalen Region. Als Bezugselektroden werden jeweils die Mastoidelektroden der Gegenseite verwendet: F4-M1, F3-M2, C4-M1, C3-M2, O2-M1, O1-M2. Die EEG-Elektroden wurden entsprechend dem 10-20-System positioniert. Die Qualität der Elektrodenplatzierung beeinflusst den Übergangswiderstand. Nach den technischen Grundlagen zur EEG-Ableitung sollte dieser unter 10 kOhm liegen (Höller 1997), was in den Untersuchungen dieser Studie entsprechend umgesetzt wurde. Zusätzlich wurden das submentale Elektromyogramm (EMG), die Referenzableitungen des Elektrookulogramm (EOG): E1-M2, E2-M2, das Oberflächen-EMG des M. tibialis anterior rechts und links, die Atemflussparameter über eine nasale Staudruckmessung, die thorakale und abdominale Atmungsanstrengung, die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie, Schnarchgeräusche, die Körperlage, sowie das Elektrokardiogramm (EKG) registriert. Eine Videoüberwachung wurde durchgeführt (Iber et al. 2007, Scholle und Feldmann-Ulrich 2007).

Für die Aufzeichnung und die computergestützte Auswertung wurden das Polysomnographiesystem Rembrandt (Fa. Embla Systems GmbH) und die Alice Sleepware Software 5 (Fa. Heinen & Löwenstein GmbH) genutzt.

### **3.3 Auswertung der Polysomnographie und Analyse der K-Komplexe**

Die computergestützte Analyse der Daten wurde visuell validiert. In 30-Sekunden-Epochen erfolgte die Bewertung der Schlafstadien nach pädiatrischen Kriterien der AASM (Iber et al. 2007) altersspezifisch modifiziert (Scholle und Feldmann-Ulrich 2007). Zur Bearbeitung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden die Ableitungen hinsichtlich des Auftretens von K-Komplexen untersucht. Hierbei erfolgte eine visuelle Analyse der Epochen mit zugewiesenem Schlafstadium N2. Die Gesamtanzahl der Epochen im Stadium N2 wurde zusammengefasst und die Gesamtdauer des Stadium N2 bezogen auf die Gesamtschlafzeit (TST) ermittelt, siehe Tabelle 3. Nach visueller Detektion der einzelnen K-Komplexe wurden diese

manuell markiert. Das Scoring erfolgte nach folgenden Kriterien, entsprechend der Definition für K-Komplexe aus dem "Atlas der Schlafstadien und des Wachseins im Entwicklungsgang vom Säugling zum Jugendlichen" (Scholle und Feldmann-Ulrich 2007): „Biphasische Welle, gekennzeichnet durch einen steilen Anstieg bis zu einem negativen Maximum, einem etwas langsameren Abfall zur Positivität und anschließender Rückkehr zur Nulllinie mit einer Dauer > 0,5 Sekunden, im Schlafstadium N2“. Zusätzliches wichtiges Kriterium stellt die gute Abgrenzbarkeit von der Hintergrundaktivität dar (Geisler 2006).

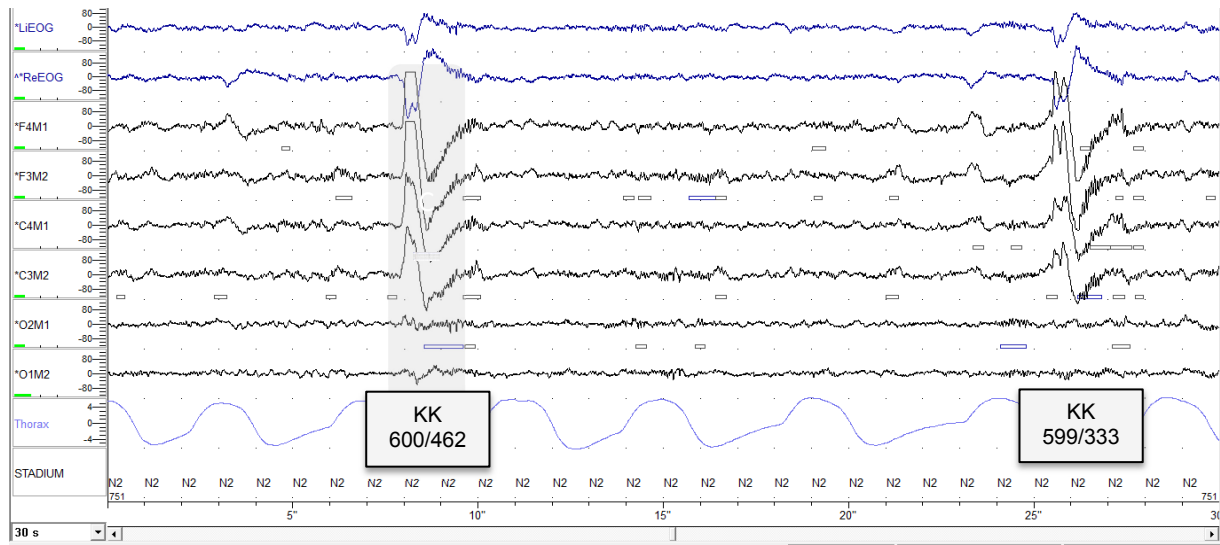
**Tabelle 3:** Darstellung der Dauer des Schlafstadium N2 im Altersgang. Gesamt n=108, je Gruppe n= 12 (6 männlich, 6 weiblich).

Gruppe	Alter (Jahre) Median/ Interquartilsabstand	Dauer N2 (min) Median/ Interquartilsabstand	N2 (%TST) Median/ Interquartilsabstand
1	0,7/ 0,3	162,0/ 44,0	34/ 10
2	1,3/ 0,5	165,8/ 42,8	34/ 9
3	3,3/ 0,4	171,0/ 27,5	31/ 5
4	5,0/ 1,1	186,8/ 30,3	36/ 7
5 (Tanner 1)	8,5/ 1,0	193,8/ 80,5	38/ 15
6 (Tanner 2)	10,9/ 1,4	202,5/ 41,3	43/ 7
7 (Tanner 3)	13,3/ 2,1	184,3/ 62,3	38/ 14
8 (Tanner 4)	15,3/ 2,5	227,5/ 60,3	50/ 13
9 (Tanner 5)	16,8/ 1,2	229,5/ 63,3	50/ 9

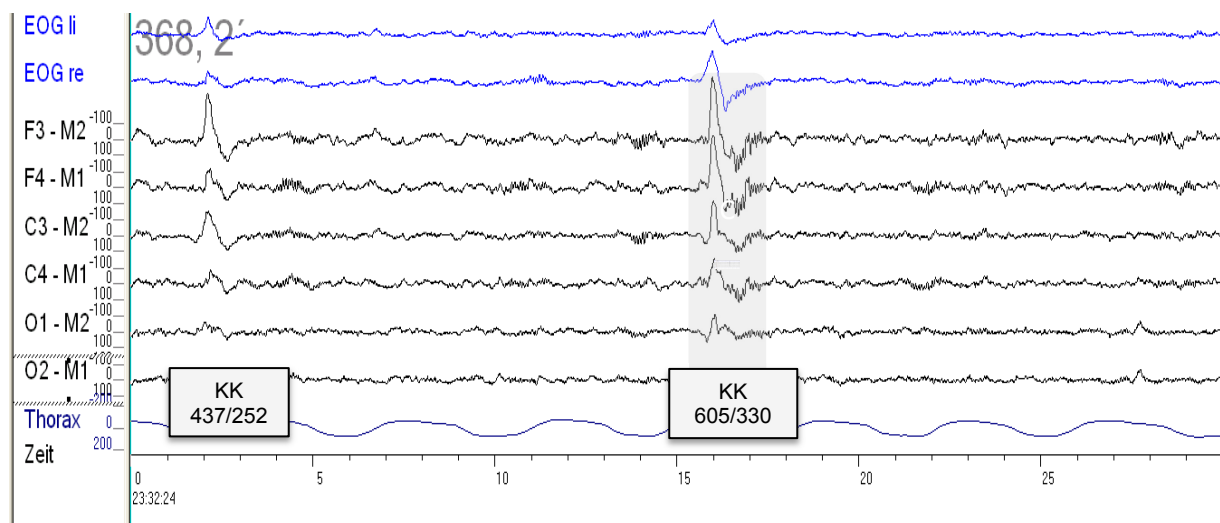
Im Anschluss an die Ermittlung der Anzahl der Elemente wurde im folgenden Schritt die Amplitudenhöhe jedes einzelnen K-Komplexes (KK) über einer frontalen (F3-M2) und über einer zentralen (C3-M2) EEG-Ableitung bestimmt. Die Vermessung der Amplitudenhöhe erfolgte manuell. Um den Gesamtwert der Amplitude zu bestimmen wurde der Absolutwert des maximalen negativen Ausschlages zum Wert des maximalen positiven Ausschlages addiert. Bei der Alice Software war die Höhe des negativen und positiven Ausschlages auf Absolutwerte bis 600  $\mu$ V beschränkt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die mit dem Polysomnographiesystem Rembrandt ermittelten Werte ebenfalls auf den Absolutwert von 600  $\mu$ V begrenzt. In Abbildung 2 sind die Beispielausschnitte von jeweils einer Auswertung mit Alice Sleep Software 5 (Abbildung 2a) und Rembrandt (Abbildung 2b) dargestellt. Die markierten K-Komplexe (KK) werden gemeinsam mit der ermittelten Amplitudenhöhe über F3/C3 angegeben.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden in den polysomnographischen Beispielen die Kanäle reduziert. Die Amplitudenhöhe des in Abbildung 2a links markierten K-Komplexes misst über der frontalen Ableitung einen Wert von 600  $\mu$ V. Die

Amplitudenhöhe von 605  $\mu\text{V}$  des in Abbildung 2b rechts markierten K-Komplexes wurde für die Auswertung aus den zuvor beschriebenen Gründen auf 600  $\mu\text{V}$  normiert.



a.)



b.)

**Abbildung 2:** Ausschnitt aus einer Epoche über 30 Sekunden einer Nachtableitung: a.) eines 15-jährigen Mädchens unter Verwendung der Alice Sleepware Software 5 (Fa. Heinen & Löwenstein GmbH) und b.) eines 13-jährigen Jungen ausgewertet mittels des Rembrandt Polysomnographiesystems (Fa. Embla Systems GmbH). KK Amplitude F3/C3.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des computerunterstützten Programms für statistische Auswertungen StatView Version 4.57 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, 1996). In 9 Altersgruppen, welche jeweils 6 männliche und 6 weibliche Probanden einschließen, wurde der Median und der Interquartilsabstand für die Dauer N2 bezogen auf die TST, die Anzahl der

K-Komplexe, die Amplitudenhöhe in F3 und die Amplitudenhöhe in C3 ermittelt. Der Interquartilsabstand dient zur Beschreibung der Streuung erhobener Daten und ist als Abstand zwischen dem ersten und dem dritten Quartil definiert. Innerhalb des Interquartilsabstandes liegen 50% aller Messwerte.

Da bei der Gruppengröße nicht von einer Normalverteilung der Messwerte auszugehen war, wurden generell nichtparametrische Tests verwendet. Die Abhängigkeit der gemessenen Parameter vom Geschlecht wurde mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz überprüft (Mann und Whitney 1947). Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nichtparametrischer Test zur Überprüfung, ob sich die zentrale Tendenz von zwei unabhängigen Stichproben signifikant unterscheidet.

Im Anschluss hieran wurde mittels Kruskal-Wallis-Test der Einfluss des Alters auf die Länge des Schlafstadium N2 bezogen auf die TST, die Anzahl der K-Komplexe sowie die Amplitudenhöhe über F3 und C3 überprüft (Kruskal et al. 1952). Es handelt sich hierbei um einen nichtparametrischen Test für unabhängige Stichproben zur Überprüfung, ob sich die zentralen Tendenzen von mehr als zwei verschiedenen Stichproben signifikant voneinander unterscheiden. Das angenommene Signifikanzniveau betrug  $p=0,01$ . Um zu untersuchen, welche Werte (Mediane) signifikant von einer Altersgruppe zur anderen abweichen, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test als Post-hoc-Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde nach der Bonferroni-Methode (Abdi 2007) durch die Anzahl der Paarvergleiche korrigiert ( $m=36$ ).

## **4 Ergebnisse**

In der vorliegenden Studie wurden 108 Probanden im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahre untersucht. Sie wurden eingeteilt nach Geschlecht, Alter und Tannerstadium. Die Tabellen 4 und 5 zeigen die ermittelten Parameter Dauer N2, Anzahl der K-Komplexe pro Stunde N2, Amplitudenhöhe über F3 sowie Amplitudenhöhe über C3 in 9 Altersgruppen jeweils für männliche und weibliche Probanden. Tabelle 6 zeigt die geschlechtsunspezifische Altersverteilung der oben genannten Parameter.

**Tabelle 4:** Dauer N2, Anzahl der K-Komplexe pro Stunde N2, Amplitudenhöhe in F3 und C3 in 9 Altersgruppen, männliche Probanden, n=6 je Gruppe.

Gruppe	Alter (Jahre)	Dauer N2 (min)	Anzahl der KK/h N2	Amplitudenhöhe F3 (µV)	Amplitudenhöhe C3 (µV)
	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartilsabstand	Median/ Interquartilsabstand
1	6-12 M.	0,8/ 0,2	171,8/ 69,5	2,9/ 2,9	221,5/ 102,0
2	1 J.	1,4/ 0,5	166,3/ 41,0	4,0/ 4,2	348,0/ 49,3
3	2-3 J.	3,4/ 0,3	159,8/ 28,0	8,2/ 2,6	372,0/ 59,0
4	4-5 J.	4,8/ 1,5	194,3/ 29,5	8,1/ 5,5	365,0/ 121,0
5	Tanner 1	8,3/ 1,4	172,8/ 83,5	9,0/ 5,7	340,5/ 115,0
6	Tanner 2	10,0/ 1,0	190,5/ 55,0	18,0/ 1,1	410,0/ 51,0
7	Tanner 3	14,1/ 1,1	198,8/ 91,0	23,3/ 14,6	362,0/ 68,0
8	Tanner 4	15,3/ 1,3	224,0/ 35,5	31,3/ 7,9	444,0/ 122,0
9	Tanner 5	17,0/ 1,0	242,5/ 126,5	23,2/ 23,3	395,0/ 81,0

**Tabelle 5:** Dauer N2, Anzahl der K-Komplexe pro Stunde N2, Amplitudenhöhe in F3 und C3 in 9 Altersgruppen, weibliche Probanden, n=6 je Gruppe.

Gruppe	Alter (Jahre)	Dauer N2 (min)	Anzahl der KK/ h N2	Amplitudenhöhe F3 (µV)	Amplitudenhöhe C3 (µV)
	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartilsabstand	Median/ Interquartilsabstand
1	6-12 M.	0,6/ 0,2	161,8/ 20,5	2,5/ 1,0	218,5/ 97,0
2	1 J.	1,2/ 0,4	156,0/ 42,5	2,6/ 2,4	351,0/ 68,0
3	2-3 J.	3,2/ 0,4	179,5/ 33,0	4,2/ 2,7	310,5/ 72,0
4	4-5 J.	5,1/ 1,0	168,5/ 31,5	11,4/ 8,0	320,5/ 73,0
5	Tanner 1	8,5/ 2,0	193,8/ 56,5	13,1/ 5,4	367,0/ 158,0
6	Tanner 2	11,4/ 1,0	206,3/ 16,5	16,0/ 9,0	453,5/ 69,0
7	Tanner 3	12,2/ 1,1	184,0/ 29,0	18,0/ 5,1	446,5/ 91,0
8	Tanner 4	14,6/ 3,3	240,0/ 100,0	23,1/ 6,5	419,5/ 133,0
9	Tanner 5	16,5/ 1,5	218,0/ 24,5	42,0/ 31,3	486,0/ 57,0

**Tabelle 6:** Dauer N2, Anzahl der K-Komplexe pro Stunde N2, Amplitudenhöhe in F3 und C3 in 9 Altersgruppen, alle Probanden, n=12 je Gruppe, 6 männlich, 6 weiblich.

Gruppe	Alter (Jahre)	Dauer N2 (min)	Anzahl der KK/ h N2	Amplitudenhöhe F3 (µV)	Amplitudenhöhe C3 (µV)
	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartils- abstand	Median/ Interquartils- Abstand	Median/ Interquartilsabstand	Median/ Interquartilsabstand
1	6-12 M.	0,7/ 0,3	162,0/ 44,0	2,6/ 1,7	221,5/ 84,5
2	1 J.	1,3/ 0,5	165,8/ 42,8	3,3/ 3,2	348,0/ 41,5
3	2-3 J.	3,3/ 0,4	171,0/ 27,5	5,9/ 4,0	341,5/ 104,5
4	4-5 J.	5,0/ 1,1	186,8/ 30,3	10,0/ 7,0	330,0/ 105,5
5	Tanner 1	8,5/ 1,0	193,8/ 80,5	11,0/ 6,0	340,5/ 137,5
6	Tanner 2	10,9/ 1,4	202,5/ 41,3	17,6/ 5,6	421,0/ 72,5
7	Tanner 3	13,3/ 2,1	184,3/ 62,3	20,2/ 10,7	388,0/ 112,0
8	Tanner 4	15,3/ 2,5	227,5/ 60,3	26,7/ 8,4	427,0/ 111,5
9	Tanner 5	16,8/ 1,2	229,5/ 63,3	35,7/ 26,7	448,0/ 110,0

Bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  konnten in der aktuellen Untersuchung keine statistisch signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede festgestellt werden. Dies wurde anhand des Mann-Whitney-U-Test überprüft, siehe Tabelle 7. Hinsichtlich der Altersabhängigkeit bezogen auf die Dauer des Schlafstadiums N2, der Anzahl der K-Komplexe und der Amplitudenhöhe in F3 ist hingegen ein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p < 0,01$ , Kruskal-Wallis-Test, siehe Tabelle 7). Dies lässt sich auch im Post-hoc-Test nachweisen, wie in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 7:** Ergebnisse der statistischen Analyse und ermittelten Signifikanz p unterschiedlicher Einflussfaktoren auf die gemessenen Parameter.

	<b>Mann-Whitney U-Test Einfluss des Geschlechtes</b>	<b>Kruskal-Wallis-Test Altersabhängigkeit</b>
Dauer N2 (% TST)	0,699	<0,0001*
Anzahl K-Komplexe	0,672	<0,0001*
Amplitudenhöhe F3	0,690	<0,0001*
Amplitudenhöhe C3	0,627	0,0123

\*Signifikant bei Signifikanzniveau von  $p < 0,01$

**Tabelle 8:** Ergebnisse des Post-hoc-Tests. Verglichen wurden die einzelnen Altersgruppen untereinander hinsichtlich Häufigkeit der K-Komplexe, sowie der Amplitudenhöhe in F3 und C3.

<b>Gruppe</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>1</b>	-/*/-	-/-/-	*/-/-	*/-/-	*/*/-	*/*/-	*/*/-	*/*/-
<b>2</b>		-/-/-	*/-/-	*/-/-	*/-/-	*/-/-	*/-/-	*/-/-
<b>3</b>			-/-/-	-/-/-	*/-/-	*/-/-	*/-/-	*/-/-
<b>4</b>				-/-/-	-/-/-	-/-/-	*/-/-	*/-/-
<b>5</b>					-/-/-	-/-/-	*/-/-	*/-/-
<b>6</b>						-/-/-	-/-/-	-/-/-
<b>7</b>							-/-/-	-/-/-
<b>8</b>								-/-/-

\*signifikant bei Signifikanzniveau von 0,0003 (Die Korrektur des Signifikanzniveaus erfolgte nach der Bonferroni-Methode  $m = 36$ )

-nicht signifikant

Die zunehmende Häufigkeit der K-Komplexe im Altersgang zeigt Abbildung 3. Im Alter von 6 Monaten wurden in dieser Studie die ersten K-Komplexe registriert. Die durchschnittlich ermittelte Anzahl der K-Komplexe pro Stunde N2 ( $KK \cdot 60 / N2$ ) erstreckt sich von 2,6/ 1,7 in der Altersgruppe 1 (0,7/ 0,3 Jahre) bis 35,7/ 26,7 in der Altersgruppe 9 (16,8/ 1,2 Jahre). Eine deutliche Zunahme in der Häufigkeit von K-Komplexen ist ab der Altersgruppe 6 (10,9/ 1,4 Jahre) zu beobachten.

Nach den Ergebnissen des Post-hoc-Tests (vgl. Tabelle 8) werden in den Gruppen 1 und 2 signifikant weniger K-Komplexe detektiert als in den Gruppen 4 bis 9. Weitere signifikante Unterschiede zeigen der Vergleich der Gruppe 3 mit den Gruppen 6 bis 9, der Gruppe 4 mit den Gruppen 8 bis 9, als auch der Gruppe 5 mit den Gruppen 8 bis 9 (vgl. Abbildung 3 und Tabelle 8).

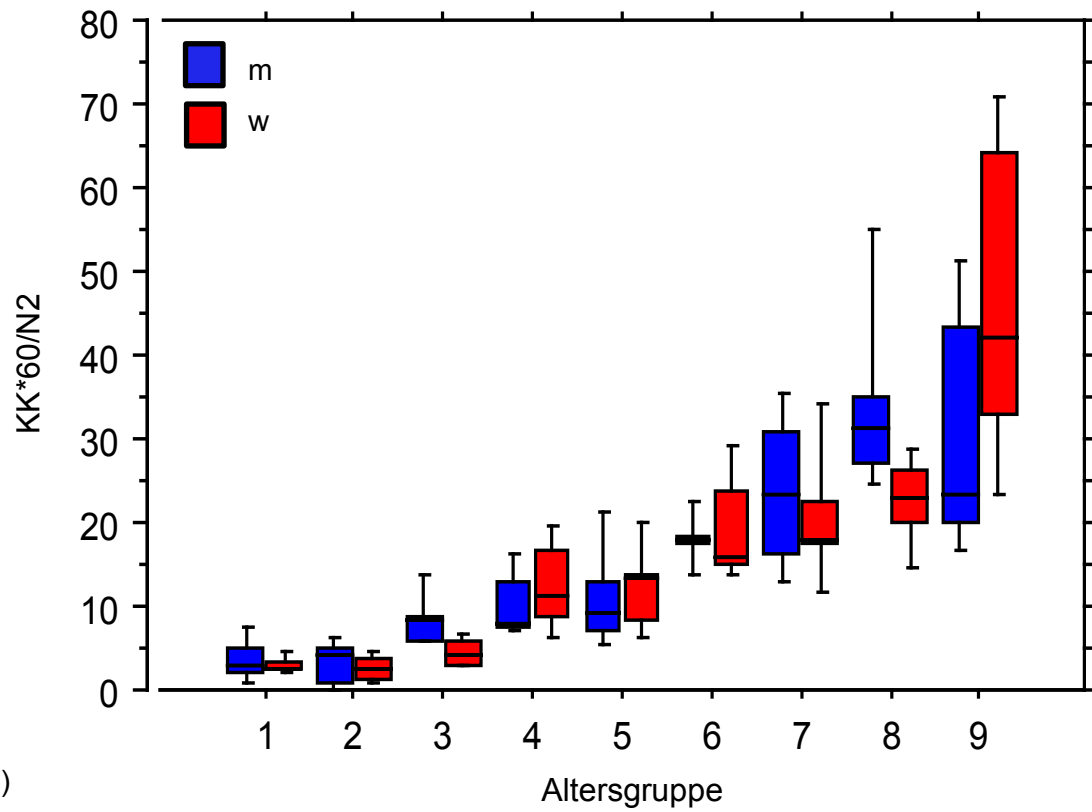
Betrachtet man die Amplitudenhöhe über der frontalen Region, ist diese in der Altersgruppe 1 im Alter von 0,7/ 0,3 Jahre am geringsten ausgeprägt. Im weiteren Verlauf kann eine deutliche Zunahme der Amplitude innerhalb des 1. Lebensjahres beobachtet werden. Hier zeigt sich ein Amplitudenzuwachs von 221,5/ 84,5  $\mu V$  in der Altersgruppe 1 auf 348/ 41,5  $\mu V$  in der Altersgruppe 2, was in der Differenz



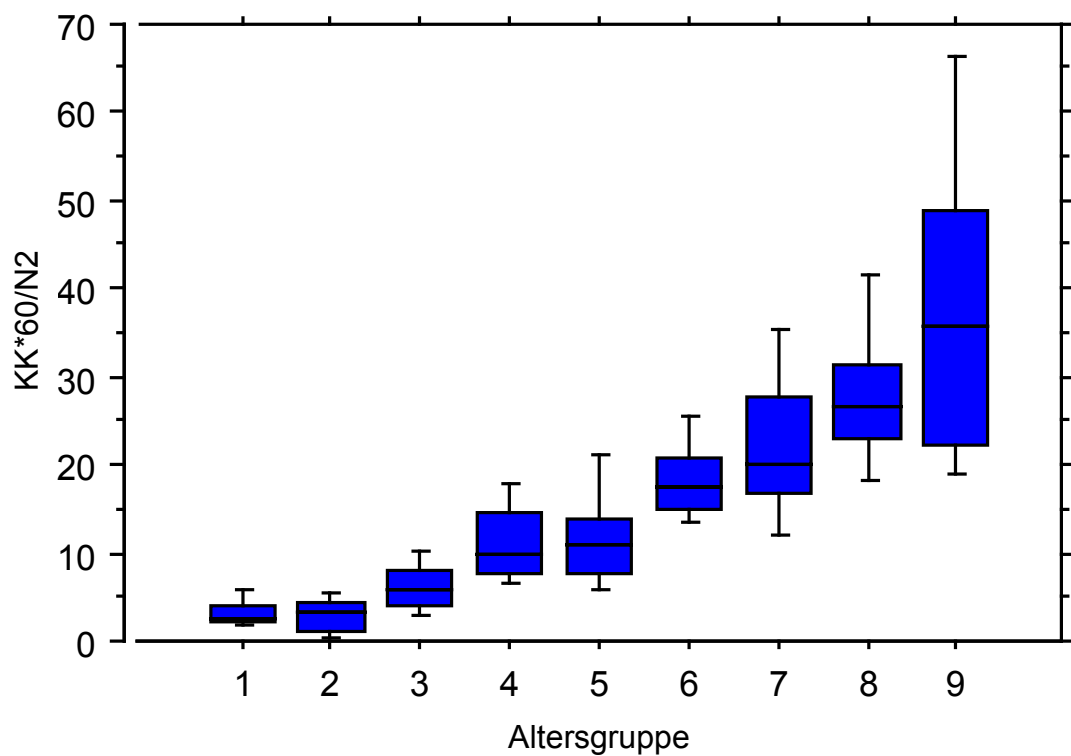
einem Wert von 126,5  $\mu\text{V}$  entspricht. Mit beginnendem Pubertätsalter ist in der Amplitudenhöhe ein weiterer Zuwachs von 80,5  $\mu\text{V}$  zu beobachten. Parallel zeigt sich ein deutlicher Anstieg in der Häufigkeit der K-Komplexe pro Stunde N2 von 11,0/ 6,0 in der Altersgruppe 5 auf 17,6/ 5,6 in der Altersgruppe 6. In der Altersgruppe 9 (16,8/ 1,2 Jahre, Tannerstadium 5) wurde für die Amplitudenhöhe in F3 die höchste Ausprägung ermittelt (siehe Abbildung 3 und Tabelle 6). Ein signifikanter Unterschied in der Amplitudenhöhe F3 besteht zwischen den Gruppen 1 und 2 sowie im Vergleich der Gruppe 1 mit den Gruppen 6, 7, 8 und 9. Ein Vergleich der Gruppen älterer Probanden lässt keine derartig deutlichen Unterschiede in der Amplitudenhöhe, trotz eindeutiger Änderungen in der Häufigkeit der K-Komplexe, erkennen (Abbildung 4 und Tabelle 8).

Die Amplitudenhöhe der K-Komplexe über der zentralen Ableitung (C3) steigt im Kindesalter zunächst an und erreicht in der Altersgruppe 3 (3,3/ 0,4 Jahre) ein erstes Maximum, sinkt dann wieder ab und erreicht in der Altersgruppe 6 (10,9/ 1,4 Jahre) ein weiteres Maximum (Abbildung 5). Der Post-hoc-Test stützt die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests bezüglich der Amplitudenhöhe C3, die bei einem Signifikanzniveau von 0,01 nicht signifikant sind. Relevante altersabhängige Unterschiede lassen sich somit in C3 nicht nachweisen (Abbildung 5 und Tabelle 8). Der Interquartilsabstand der Amplitudenhöhe in F3 und C3 ist in der Altersgruppe 5 (8,5/ 1,0 Jahre) für beide Geschlechter am größten. Dies ist bedingt durch starke interindividuelle Unterschiede in dieser Altersgruppe (vgl. Tabellen 3 bis 6).

Die Ergebnisse zeigen, dass die K-Komplexe ab der Altersgruppe 7 (13,3/ 2,1 Jahre) über der Frontalregion besser erkennbar sind als über der Zentralregion. In jüngeren Jahren erreichen die Amplitudenwerte in C3 leicht höhere Werte als in F3, siehe Tabelle 6. Auch wenn die geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht signifikant sind, ist bei der getrennten Betrachtung der Ergebnisse der Studien an weiblichen und männlichen Personen erkennbar, dass bei den weiblichen Probanden bereits im Tannerstadium 2 (11,4/ 1,0 Jahre) höhere Amplitudenwerte über der frontalen Region als über der zentralen Region ermittelt wurden. Bei den männlichen Probanden ist dies erst ab Tannerstadium 3 (14,1/ 1,1 Jahre) der Fall, vgl. Tabelle 4.

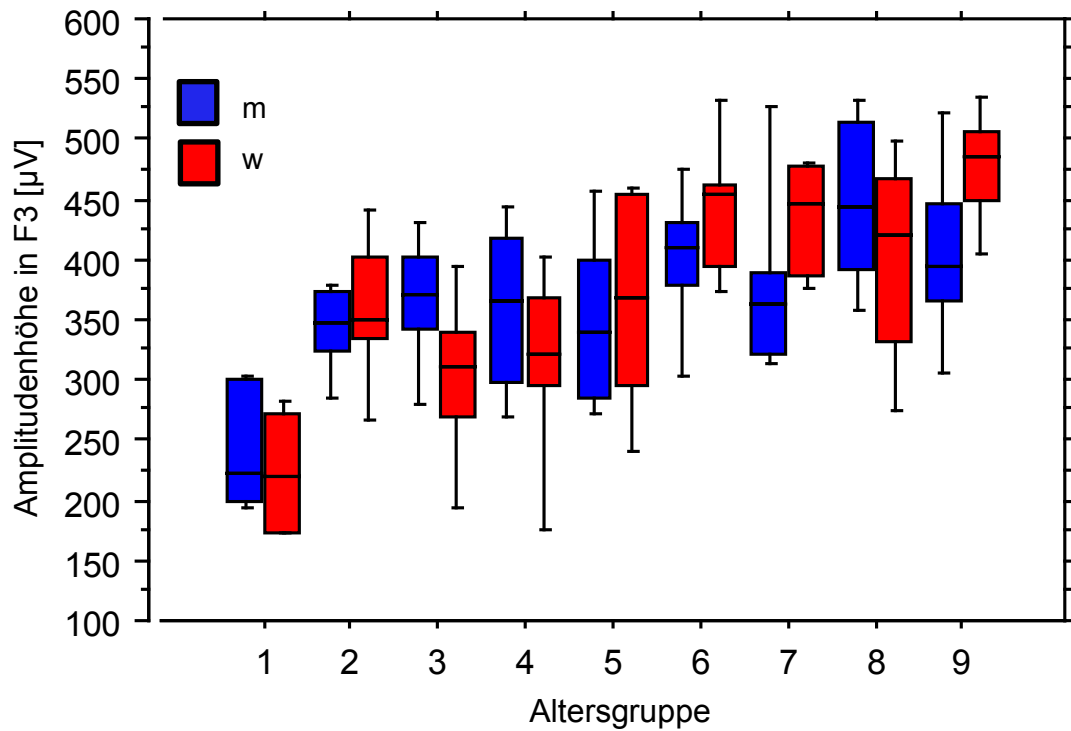


a.)

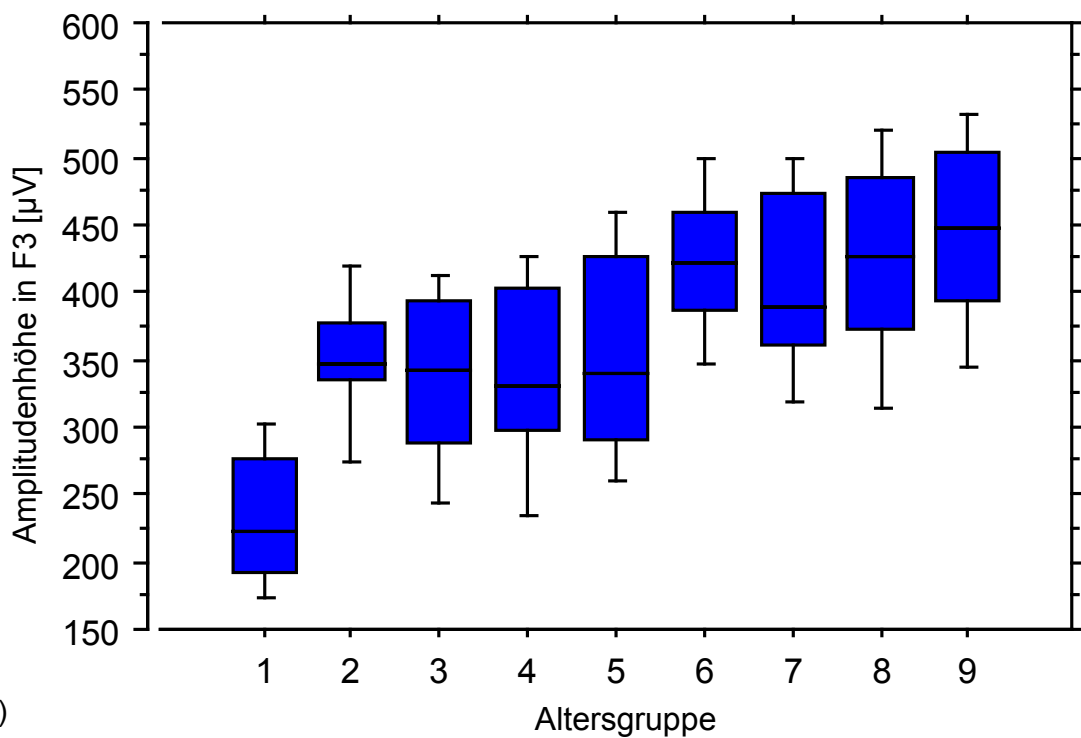


b.)

**Abbildung 3:** Häufigkeit der K-Komplexe pro Stunde N2 in 9 Altersgruppen  
a.) getrennte Darstellung je 6 Probanden männlich und weiblich pro Altersgruppe  
b.) pro Altersgruppe 12 Probanden männlich/weiblich.



a.)

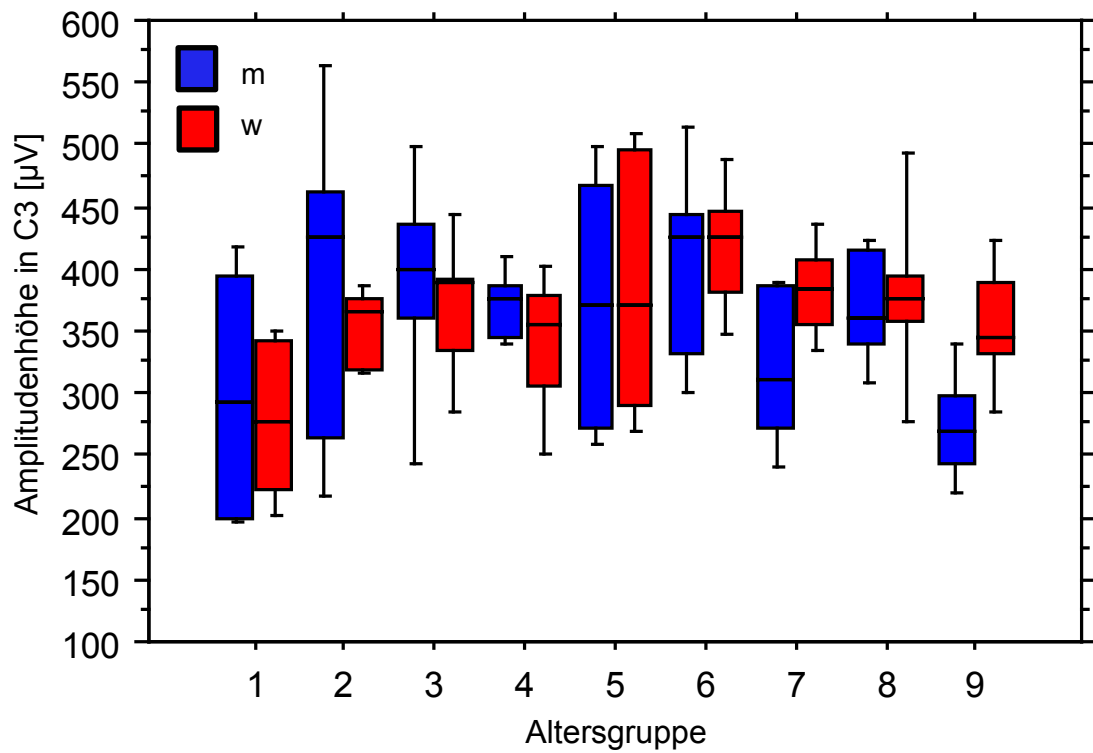


b.)

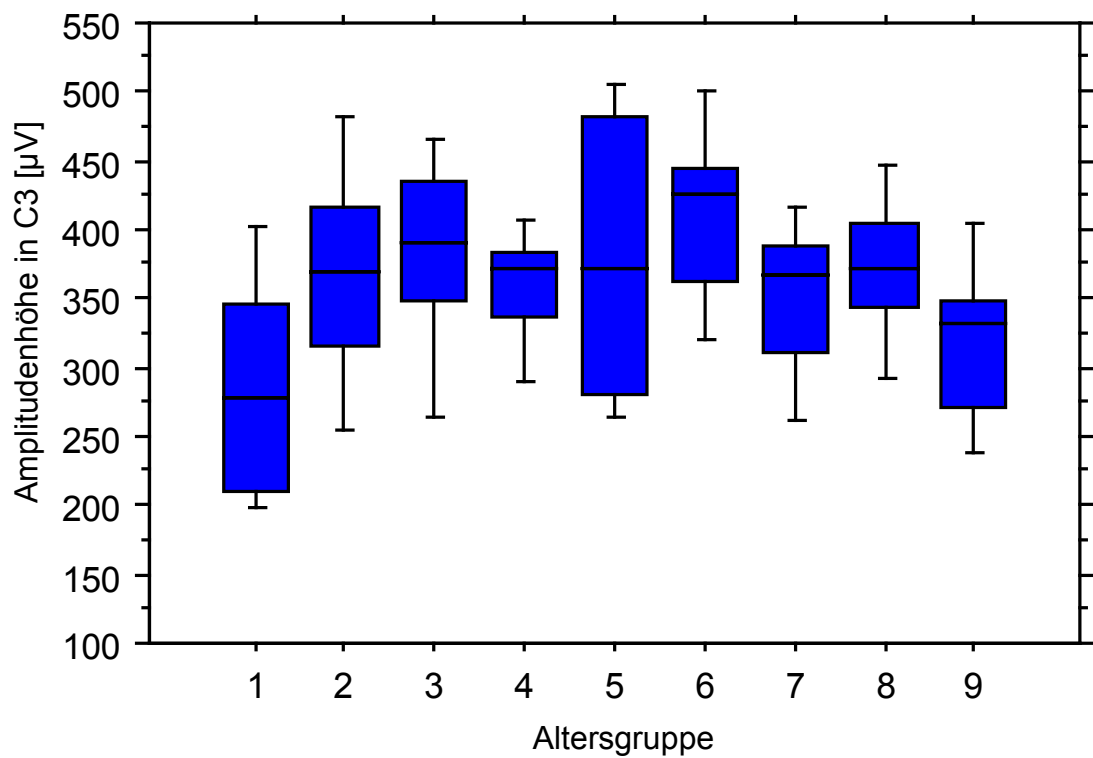
**Abbildung 4:** Amplitudenhöhe in F3

a.) getrennte Darstellung je 6 Probanden männlich und weiblich pro Altersgruppe

b.) pro Altersgruppe 12 Probanden männlich/weiblich.



a.)



b.)

**Abbildung 5:** Amplitudenhöhe in C3

a.) getrennte Darstellung je 6 Probanden männlich und weiblich pro Altersgruppe

b.) pro Altersgruppe 12 Probanden männlich/weiblich.

## 5 Diskussion

Veränderungen in der Frequenz und in der Amplitude des Elektroenzephalogramms kennzeichnen den Prozess der Hirnreifung im Kindes- und Jugendalter. Mit zunehmender Reife prägen sich spezifische Muster im Schlaf-EEG aus (Scholle und Feldmann-Ulrich 2007).

Das Ziel dieser Studie war, die Entwicklung der K-Komplexe hinsichtlich Häufigkeit des Auftretens im Stadium N2/ NREM 2 und Ausprägung der Amplitudenhöhe über der frontalen und zentralen Hirnregion vom Säuglingsalter bis zur Adoleszenz darzustellen. Dies wurde bisher so nicht beschrieben. In die Studie einbezogen wurden die Polysomnographie-Ableitungen von Kindern ab dem 6. Lebensmonat, da bei Säuglingen < 6 Monaten die K-Komplexe nicht von der Hintergrundaktivität abzugrenzen waren. Dies wurde schon von Metcalf et al. (1971) beschrieben. Bewertungskriterium des Stadiums N2/ NREM 2 ist das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen. Da diese Muster typisch erst ab dem 6. Lebensmonat ausgebildet sind, erfolgt zuvor die Bewertung des Schlafes nach Anders et al. (1971). Unterschieden werden Aktiver-REM-Schlaf, Ruhiger-NREM-Schlaf und indeterminierter oder Übergangs-/Intermediär-Schlaf. Da in der vorliegenden Studie K-Komplexe im Stadium N2/ NREM 2 in ihrer Entwicklung in den ersten 18 Lebensjahren dargestellt werden sollen, wurde auf die Betrachtung des ersten Lebenshalbjahres verzichtet.

Mit dem Alter und der Reife ändert sich die Schlafstruktur des Menschen. In der vorliegenden Arbeit konnte analog zu den Ergebnissen der von Scholle et al. (2011) publizierten Multizenter-Studie zur Ermittlung quantitativer Schlafparameter im Kindes- und Jugendalter gezeigt werden, dass die Dauer des Stadium N2 im Altersgang signifikant zunimmt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen zusätzlich eine signifikante Zunahme der Anzahl der K-Komplexe bis zur Adoleszenz, wobei die in Abbildung 3 dargestellte Streuung der Werte im jugendlichen Alter sehr hoch ist. Die ersten K-Komplexe wurden mit einer Anzahl von 2,6/ 1,7 pro Stunde N2 im Alter von 0,7/ 0,3 Jahren registriert. In der Altersgruppe 1 zeigen sich signifikant weniger K-Komplexe im Vergleich zu den Altersgruppen 4 bis 9. Ebenso bestehen signifikante

Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von K-Komplexen zwischen der Altersgruppe 2 und den Altersgruppen 4 bis 9, der Altersgruppe 3 und den Altersgruppen 6 bis 9, der Altersgruppe 4 und den Altersgruppen 8 und 9, als auch der Altersgruppe 5 und den Altersgruppen 8 und 9 (vgl. Abbildung 3 und Tabelle 8). Dies zeigt, dass sich K-Komplexe ab dem Vorschulalter deutlicher von der Hintergrundaktivität abheben und dadurch besser detektierbar sind.

Die Unterschiede in der Ableittechnik und der Wandel im Definitionsbegriff zu K-Komplexen erlaubt nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Daten von Metcalf et al. (1971). Die Autoren beschrieben die Entwicklung von K-Komplexen im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahre. Die Beurteilung der K-Komplexe erfolgte über der Vertexregion. In der Arbeit wurde eine zweizeitig zunehmende Prägnanz der Elemente nachgewiesen, wobei die Entwicklung im Alter von 2- 6,5 Jahren stagniert. Nach erneutem Reifungsprozess stellt sich im Alter von 12 Jahren ein weiteres Plateau ein, siehe Abbildung 1 nach Metcalf et al. (1971). Die Häufigkeit als solche wurde von Metcalf et al. (1971) nicht betrachtet, sodass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Entwicklung der Anzahl der K-Komplexe im Altersgang nicht mit denen aus dem Jahr 1971 vergleichbar sind.

Hinsichtlich der Beurteilung von K-Komplexen im Kindes- und Jugendalter sind in der Literatur keine direkt vergleichbaren Daten zu finden, zumal die Mehrzahl der Untersuchungen an erwachsenen Probanden durchgeführt wurde. In der Tabelle 1 ist eine Übersicht zu der bis zum Jahr 2005 publizierten Literatur, in der die Häufigkeit der K-Komplexe bei meist jungen Erwachsenen ermittelt wurde, dargestellt (Halász 2005). Die Anzahl der K-Komplexe variiert hierbei zwischen 0,7 und 3,76 K-Komplexe pro Minute N2, wobei die Häufigkeit in den meisten Untersuchungen 1,0 bis 1,7 pro Minute N2 betrug. In der vorliegenden Arbeit konnte eine maximale Anzahl von 35,7/ 26,7 K-Komplexe pro Stunde N2 (entspricht 0,6/ 0,4 K-Komplexe pro Minute N2) im Alter von 16,8/ 1,2 Jahren ermittelt werden. Dies sind deutlich weniger K-Komplexe, als in der Literatur (vgl. Tabelle 1) beschrieben. Zu beachten ist die im Adoleszentenalter auffällige interindividuelle Variabilität, was an dem großen Interquartilsabstand in Tabelle 4 bis 6 zu erkennen ist. Innerhalb der Altersgruppe 9 (Tanner 5) konnte in Einzelfällen mit bis zu 62,4 K-Komplexe pro

Stunde N2 (entspricht 1,0 K-Komplexe pro Minute N2) eine deutlich höhere Häufigkeit von K-Komplexen ermittelt werden.

Im Erwachsenenalter wurden in der Literatur signifikante altersabhängige Änderungen in der Anzahl der K-Komplexe beobachtet, was vermuten lässt, dass das zentrale Nervensystem auch im Alter Veränderungen aufweist. Mit zunehmendem Alter wird eine Abnahme in der K-Komplexdichte deutlich. Die aus der Literatur entnommenen Daten zu altersabhängigen Untersuchungen zeigen in Tabelle 2 bedeutsam mehr K-Komplexe bei jungen Erwachsenen im Vergleich zu älteren Erwachsenen. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen in Tabelle 6 und Abbildungen 3 bis 5 zeigen einen umgekehrten Trend in der Entwicklung vom Säuglingsalter zur Adoleszenz.

Bei getrennter Betrachtung der Ergebnisse für weibliche und männliche Probanden, konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede nachgewiesen werden. Das Geschlecht scheint hiernach keinen Einfluss auf die Dauer des Schlafstadiums N2, die Anzahl der K-Komplexe und die Amplitudenhöhe zu haben. Diese Beobachtung geht mit den Ergebnissen der Multizenter-Studie von Scholle et al. (2011) konform, in der sämtliche Schlafparameter keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede aufwiesen.

Alle Funktionen des Gehirns unterliegen altersspezifischen Veränderungen. Die Prägnanz eines K-Komplexes durchlebt einen entscheidenden Wandel. In den ersten Studien zu K-Komplexen wurde eine Prädominanz über der zentralen Region beobachtet (Loomis et al. 1938, Davis et al. 1939, Roth et al. 1955). Dies berücksichtigend wurde das "Manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects" von Rechtschaffen und Kales (1968) entworfen, welches über viele Jahre als Leitfaden für die Bewertung von Schlafstadien diente. Gefordert wird die Ableitung des EEG über C3 und/oder C4. Als Bezugselektroden werden jeweils die Ohr- oder Mastoidelektroden der Gegenseite empfohlen (C3 – A2/M2 und/oder C4 – A1/M1). In verschiedenen Altersstufen ist es schwer, K-Komplexe über der zentralen Region gegenüber Delta-Wellen und Vertex-Elementen abzugrenzen. Dies hat Auswirkungen auf die

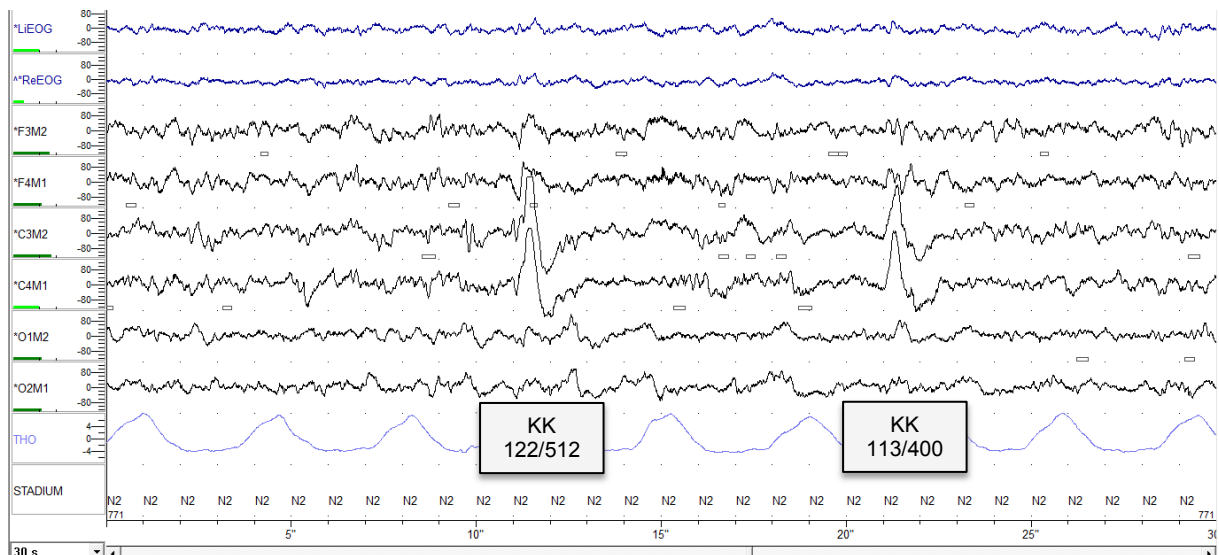
Bewertung des Schlafstadiums N2, da das Vorhandensein von K-Komplexen ein Kriterium hierfür darstellt. Affirmativ konnte in jüngeren Arbeiten gezeigt werden, dass die Ausprägung der K-Komplexe über der frontalen Region am stärksten ist (Bastien et al. 2002).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Amplitudenhöhe über der frontalen und der zentralen Region untersucht. Das zunehmend hervorstechende Erscheinungsbild der K-Komplexe innerhalb eines Schlafzyklus war in den Untersuchungen beim Übergang vom Leichtschlaf zum Tiefschlaf ein auffälliges Phänomen. Diese Entdeckung wurde bereits von Davids et al. (1939) wahrgenommen und fand Bestätigung in weiteren darauffolgenden Untersuchungen (Halász et al. 1985, De Gennaro et al. 2000).

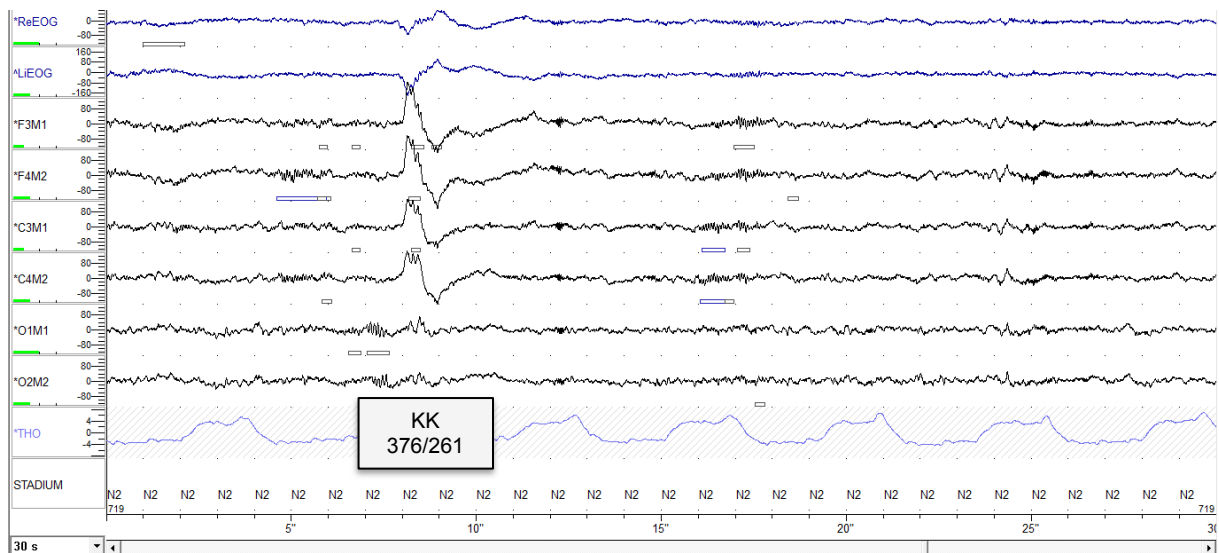
Betrachtet man die Amplitudenhöhe über der frontalen Region, ist diese in der ersten Altersgruppe im Alter von 0,7/ 0,3 Jahre am geringsten ausgeprägt und beträgt 221,5/ 84,5  $\mu$ V. In der Altersgruppe 9 (16,8/ 1,2 Jahre, Tannerstadium 5) wurde für die Amplitudenhöhe in F3 die höchste Ausprägung gemessen, siehe Abbildung 4b, und Tabelle 6. Signifikante Unterschiede in der Amplitudenhöhe in F3 konnten zwischen den Altersgruppen 1 und 2 als auch zwischen Altersgruppe 1 und Altersgruppe 6 bis 9 nachgewiesen werden. Das zeigt, dass die Amplitudenhöhe im Altersgang eine deutliche Veränderung erfährt, auch wenn der Vergleich zwischen den älteren Kindern und Jugendlichen keine so offensichtlichen Unterschiede erkennen lässt.

Die K-Komplexe über der zentralen Region weisen im Altersgang keine signifikanten Veränderungen auf. Die Ergebnisse zeigen, dass die K-Komplexe insbesondere ab der Altersgruppe 7 (13,3/ 2,1 Jahre) in der Frontalregion besser erkennbar sind als in der Zentralregion. Vorher erreichen die Amplitudenwerte in C3 leicht höhere Werte als in F3, siehe Tabelle 6. In der Abbildung 6 sind beispielhaft Ausschnitte aus einer Epoche über 30 Sekunden einer Nachtableitung dargestellt.





a.)



b.)

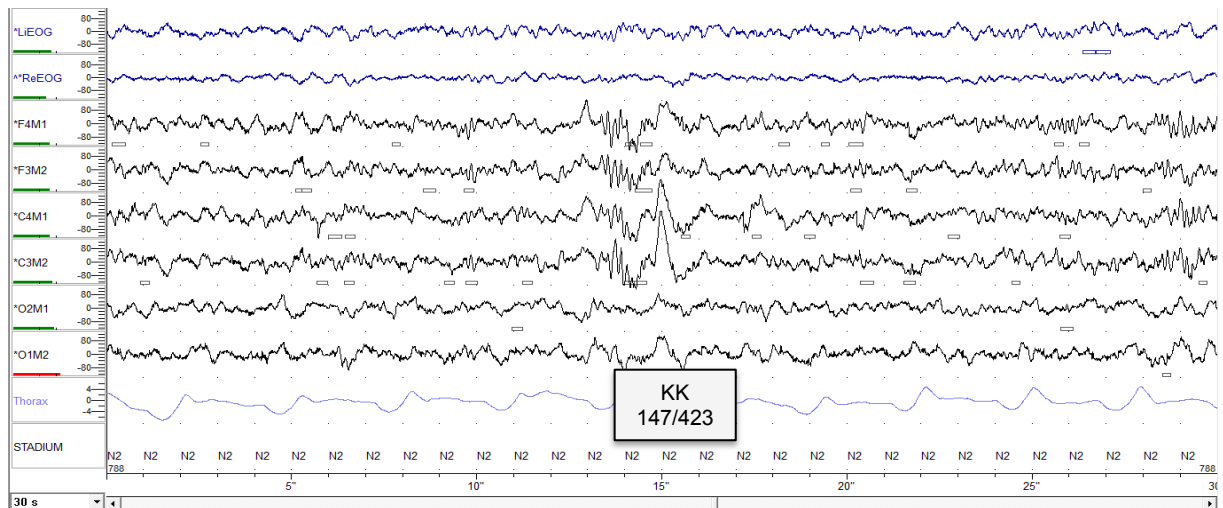
**Abbildung 6:** Ausschnitt aus einer Epoche über 30 Sekunden einer Nachtableitung unter Verwendung der Alice Sleepware Software 5 (Fa. Heinen & Löwenstein GmbH): a.) eines 4-jährigen Mädchens und b.) eines 13-jährigen Jungen im Tannerstadium 3. KK Amplitude F3/C3.

Abbildung 6a zeigt einen Ausschnitt aus der Nachtableitung eines 4-jährigen Mädchens. In einer Epoche über 30 Sekunden wurden 2 K-Komplexe ermittelt. Man erkennt den deutlichen Unterschied in der Amplitude über der frontalen gegenüber der zentralen Region. Der im Bild links markierte K-Komplex (KK) erscheint am dominantesten über der zentralen Region. Hier beträgt der maximale Amplitudenabstand über dem K-Komplex 512  $\mu\text{V}$ , während der Amplitudenabstand zur gleichen Zeit über der frontalen Region lediglich 122  $\mu\text{V}$  beträgt und nicht als eindeutiger K-Komplex erkennbar ist. Die Amplitude des im Bild rechts markierten K-Komplexes misst in der frontalen Region 113  $\mu\text{V}$  im Vergleich zu 400  $\mu\text{V}$  in der

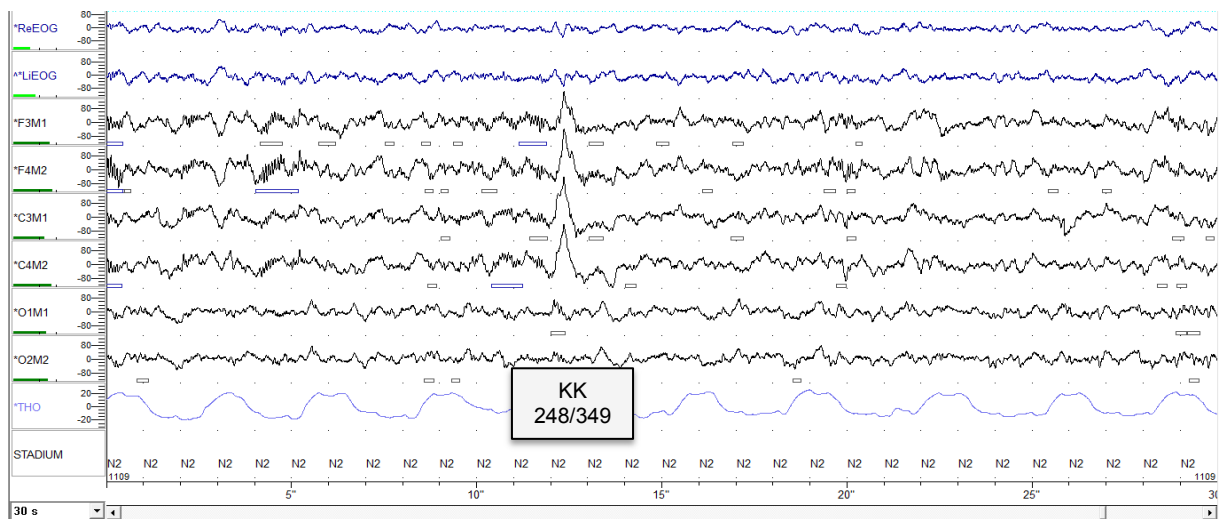
zentralen Region. Die Abbildung 6b zeigt einen Ausschnitt einer Nachtableitung eines 13-jährigen Jungen im Tannerstadium 3. Hier wurde für die Amplitude in der frontalen Region ein deutlich höherer Wert ermittelt als in der zentralen Region (376  $\mu$ V vs. 261  $\mu$ V).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Beobachtungen von Metcalf et al. (1971). Im ersten Lebensjahr konnte in den eigenen Untersuchungen eine deutliche Zunahme der Amplitude über der frontalen und zentralen Region nachgewiesen werden. Für die Vertexregion konnte dies auch von Metcalf et al. (1971) beobachtet werden. Ab dem 6. Lebensmonat lassen sich nach Metcalf et al. (1971) K-Komplexe zunehmend von der Hintergrundaktivität abgrenzen und sind am besten über der zentralen Region erkennbar. Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit eine deutliche Zunahme in der Anzahl der K-Komplexe sowie in der Amplitudenhöhe über der frontalen Region in der Altersgruppe 5 (8,5/ 1,0 Jahre) im Vergleich zu der Altersgruppe 6 (10,9/ 1,4 Jahre) registriert werden. Metcalf et al. (1971) beobachteten schon etwas eher, im Alter von 6,5 bis 12 Jahren, eine zunehmende Prägnanz der Elemente. Eigene Beobachtungen bestätigen die Wahrnehmung, dass insbesondere die initial scharfe, negative Komponente eines K-Komplexes im Altersgang eine deutliche Veränderung aufweist. Die Graphoelemente treten mit ansteigendem Alter zunehmend isoliert auf und können durch eine weitere Abgrenzbarkeit von der Hintergrundaktivität besser detektiert werden. Dies erleichtert die Bewertung des Schlafstadiums N2.

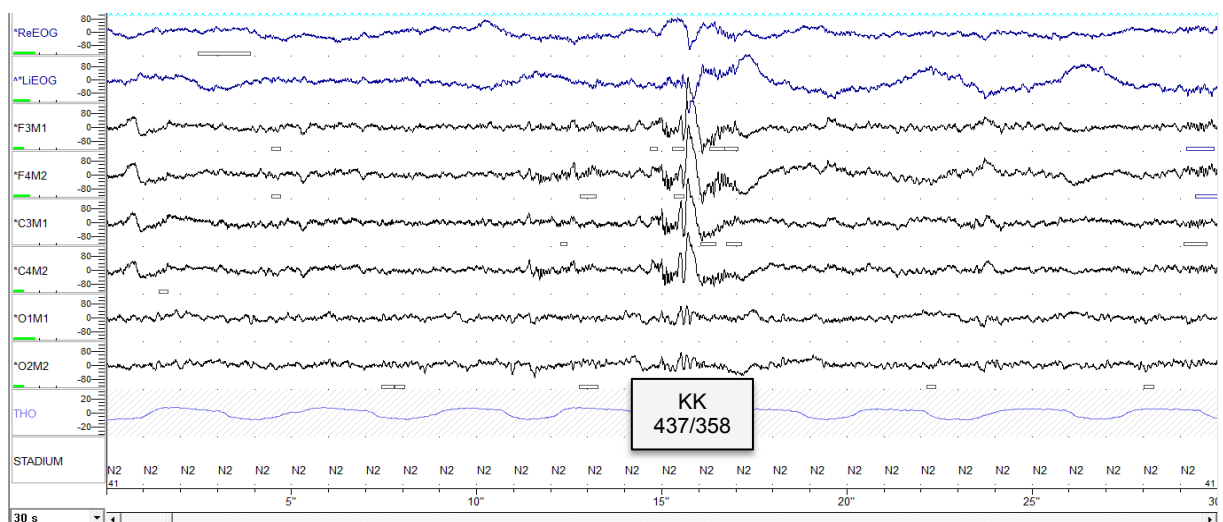
Die Abbildung 7 zeigt Ausschnitte aus einer Epoche über 30 Sekunden einer Nachtableitung in 3 verschiedenen Altersstufen. In Abbildung 7a ist der Ausschnitt aus der Nachtableitung eines 1-jährigen Mädchens der Altersgruppe 2 dargestellt. Hier ist der K-Komplex deutlich schwerer von der Hintergrundaktivität abzugrenzen als bei den älteren Kindern in der Abbildungen 7b und 7c. Die Abbildung 7b zeigt den Ausschnitt aus der Nachtableitung eines 5-jährigen Mädchens der Altersgruppe 4 und Abbildung 7c eines 13-jährigen Jungen im Tannerstadium 3 der Altersgruppe 7.



a.)



b.)



c.)

**Abbildung 7:** Ausschnitt aus einer Epoche über 30 Sekunden einer Nachtableitung unter Verwendung der Alice Sleepware Software 5 (Fa. Heinen & Löwenstein GmbH): a.) eines 1-jährigen Mädchens der Altersgruppe 2, b.) eines 5-jährigen Mädchens der Altersgruppe 4 und c.) eines 13-jährigen Jungen im Tannerstadium 3 der Altersgruppe 7. KK Amplitude F3/C3.

Unter der Berücksichtigung der verschiedenen Altersstufen wird der Amplitudenwandel ersichtlich. In den Abbildungen 7a (Altersgruppe 2) und 7b (Altersgruppe 4) wurde für die Amplitude in der Zentralregion höhere Werte ermittelt wie in der Frontalregion. Umgekehrt ist dies bei dem 13-jährigen Jungen im Tannerstadium 3 in Abbildung 7c.

Nach Untersuchungen an erwachsenen Probanden weisen K-Komplexe eine maximale Aktivität über dem frontalen und präfrontalen Kortex auf (Bremer et al. 1970, Horne 1990, Cote et al. 1999, Colrain et al. 1999). Ujszászi und Halász (1986) führten Analysen an jungen Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren durch. Ermittelt wurden die Latenzzeiten und Amplitudenhöhen akustisch evozierter K-Komplexe. Hierbei konnte ein Amplitudenmaximum bis zu 600  $\mu\text{V}$  registriert werden. Vergleichbar hohe Amplitudenwerte wurden in der vorliegenden Arbeit bei Probanden im Tannerstadium 4 und 5 gemessen. In weiter zurückliegenden Untersuchungen legten Bremer et al. (1970) Kriterien für die automatische Detektion von K-Komplexen fest. In ihren Untersuchungen wurden Amplitudenhöhen zwischen 100  $\mu\text{V}$  und maximal 400  $\mu\text{V}$  registriert.

Als Ursache der altersabhängigen Entwicklung im Erwachsenenalter wurde in vorangegangenen Untersuchungen eine Abnahme der grauen Substanz, insbesondere über der frontalen und präfrontalen Region mit zunehmendem Alter postuliert (Pfefferbaum et al. 1994, Pfefferbaum et al. 1998, Pfefferbaum et al. 1999, Crowley et al. 2002). Analog hierzu konnte bei Alkoholikern, welche ebenso eine verminderte frontale Hirnsubstanz aufweisen, eine niedrigere Amplitude und Auftretenswahrscheinlichkeit der Graphoelemente beobachtet werden (Nicholas et al. 2002).

Im Kindesalter unterliegt das zentrale Nervensystem einem enormen Reifungsprozess. In den ersten Lebensjahren wächst der Frontallappen rapide. Ontogenetisch erreicht der präfrontale Kortex als letzte Hirnregion seine volle Reife. Die Myelinisierung ist erst wesentlich später als in den anderen Hirnregionen abgeschlossen (Huttenlocher 1979, Romine et al. 2005, Goebel 2007). Die morphologische Reife des präfrontalen Kortex wird etwa im Pubertätsalter erreicht (Stuss 1992). Diese Entwicklung scheint Auswirkungen auf die Dominanz der K-

Komplexe über dem frontalen Kortex zu haben, da analog hierzu die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die K-Komplexe erst mit beginnenden Pubertätsalter über der Frontalregion besser erkennbar sind als über der Zentralregion.

Im 17. Jahrhundert wurde von Locke (1690) die „Tabula-rasa“-Theorie postuliert, wonach alle Menschen zur Geburt gleich sind. Inzwischen gilt diese Theorie als widerlegt. Dennoch wird die Reifung und Entwicklung der Hirnstrukturen, insbesondere des Frontalhirns durch äußere Einflüsse geprägt (Möller et al. 2001). Während der Prozess der Reifung „genetisch-organisch determinierte Vorgänge“ widerspiegelt, bedeutet Entwicklung „die Gesamtheit der nicht vorgegebenen, an bestimmte Entwicklungsstufen gebundenen Eigenheiten“. Sie werden im Wesentlichen durch „kulturhistorische und sozioökonomische Gegebenheiten“ beeinflusst. Dies scheint womöglich ein plausibler Erklärungsansatz für die zum Teil erhebliche Streubreite der Ergebnisse in den Tabellen 4 bis 6 der vorliegenden Studie. Im Kleinkindalter sind wenig K-Komplexe vorhanden, wodurch die Streuung der ermittelten Werte hoch sein kann. Die Reife des Frontalhirns hat Auswirkung auf die Anzahl und Amplitudenhöhe der K-Komplexe. Mit voranschreitendem Alter wird die Entwicklung des Frontalhirns durch genetische und äußere Einflüsse geprägt. Hierdurch entstehen enorme interindividuelle Unterschiede, sodass eine hohe Streubreite der Werte im fortgeschrittenen Kindesalter resultiert.

Betrachtet man die Ergebnisse getrennt nach dem Geschlecht, fällt auf, dass bei den Jungen im Vergleich zu den Mädchen die K-Komplexe ab dem Tannerstadium 3 im mittleren Alter von 14,1/ 1,1 Jahren besser über der frontalen Region erkennbar sind, siehe Tabelle 4. Bei den weiblichen Probanden konnte diese Entwicklung schon früher, ab dem Tannerstadium 2 im mittleren Alter von 11,4/ 1,0 Jahren beobachtet werden, siehe Tabelle 5. Bedenkt man die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pubertät lässt sich hier ein Zusammenhang vermuten. Die Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit ist eine der auffälligsten Komponenten der Geschlechtsreife. Während der maximale Pubertätswachstumsschub bei Jungen im Alter von 14 Jahren auftritt und etwa 9 cm pro Jahr beträgt, wird dieser bei Mädchen schon 2 Jahre eher, im Alter von 12 Jahren beobachtet und beträgt etwa 7 cm pro Jahr (Prader et al. 1989, Speer und

Gahr 2009). Korrespondierend hierzu konnte in einer Untersuchung von Giedd et al. (1999) eine Zunahme der grauen Substanz im frontalen Kortex nachgewiesen werden, wobei das maximale Volumen für Mädchen im Alter von 11 Jahren registriert wurde, während das Maximum bei den Jungen ein Jahr später bei 12,1 Jahren lag. In jüngeren Arbeiten wurde ein maximales Volumen für die graue Substanz im frontalen Kortex bei Mädchen im Alter von 9,5 Jahren (Lenroot et al. 2007), bzw. 9,2 Jahren (Tanaka et al. 2012) und bei Jungen im Alter von 10,5 Jahren (Lenroot et al. 2007), bzw. 10,1 Jahren (Tanaka et al. 2012) nachgewiesen. In den genannten Untersuchungen (Giedd et al. 1999, Lenroot et al. 2007, Tanaka et al. 2012) imponiert der geschlechtsspezifische Unterschied. Auch wenn die statistische Analyse der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweisen, ergeben sich hieraus interessante Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen.

Altersabhängige Normwerte zu K-Komplexen erleichtern die Beurteilung des Schlafstadiums NREM 2 und ermöglichen die frühzeitige Erkennung neurologischer Reifeverzögerungen. Bedeutsam für die Schlafmedizin ist die in dieser Arbeit gewonnene Erkenntnis, dass K-Komplexe eine deutliche Entwicklung im Altersgang aufweisen. Während die Graphoelemente im Säuglings- und frühen Kindesalter besser über der Zentralregion zu beurteilen sind, erscheinen diese mit zunehmender Reife prägnanter über dem frontalen Kortex. Dies betont die Wichtigkeit, die Elektroden entsprechend den Empfehlungen der AASM zu positionieren, um neben der Beurteilung der Schlafstadien Aussagen über die neurologische Reife eines Kindes zu treffen. Hiernach sind „mindestens 3 EEG-Ableitungen erforderlich, um die Aktivität in der frontalen, zentralen und okzipitalen Region zu erfassen“ (Iber et al. 2007).

Das Stadium N2/ NREM 2 macht altersabhängig etwa ein Drittel bis die Hälfte der Gesamtschlafzeit TST aus (Tabelle 3). Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Festlegung einheitlicher Definitionen bei der Bestimmung dieses Stadiums. Hauptcharakteristika des Stadiums sind Schlafspindeln und K-Komplexe, die abhängig vom Alter in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten.

Nach den AASM-Regeln (2007) ist das Stadium N2 durch mindestens eine Schlafspindel und/oder einen K-Komplex zu Beginn des Stadiums und weniger als

20% Delta-Wellen in einer Epoche über 30 Sekunden charakterisiert (Iber et al. 2007, Grigg-Damberger et al. 2007). Treten keine Arousals auf, wird das Stadium N2 bei einer niedrigamplitudigen und gemischtfrequenten EEG-Aktivität beibehalten, auch wenn keine K-Komplexe oder Schlafspindeln auftreten. Diese Phasen können vor allem im Alter von 1-3 Jahren länger sein, da hier die Häufigkeit von Schlafspindeln (Scholle et al. 2007) und K-Komplexen, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, sehr gering ist. Dies erschwert das Scoring des Schlafstadiums N2 in diesen Altersgruppen.

## **6 Fehlerbetrachtung**

K-Komplexe weisen eine beachtliche morphologische Variabilität auf, was in der Vergangenheit die Festlegung auf eine einheitliche Definition erschwerte. In verschiedenen Publikationen wurden K-Komplexe nach ihren Eigenschaften in verschiedene Gruppen klassifiziert (Johnson et al. 1968, Ujszászi und Halász 1986, Da Rosa et al. 1991), wobei es keine Belege für morphologische Unterschiede zwischen spontanen und evozierten K-Komplexen gibt (Davis et al. 1939, Roth et al. 1955, Niiyama et al. 1996). In der vorliegenden Arbeit wurden die Elemente nach strikten Kriterien, entsprechend der heute gültigen Definition für K-Komplexe aus dem "Atlas der Schlafstadien und des Wachseins im Entwicklungsgang vom Säugling zum Jugendlichen", detektiert (Scholle und Feldmann-Ulrich 2007). Es wurden nur K-Komplexe als solche gewertet, die sich klar von der Hintergrundaktivität abgrenzen lassen. Zwischen spontanen und evozierten Elementen wurde dabei nicht differenziert. Die Bewertung der K-Komplexe und Vermessung der Amplitudenhöhen wurde von ein und derselben Person durchgeführt, um eine „Interscorer-Variabilität“, wie sie beispielsweise in der Publikation von Devuyst et al. (2010) auffällig war, auszuschließen.

Deutlich beeinflusst wird die Definition und Morphologie schlafspezifischer Elemente im Elektroenzephalogramm durch technische Ableitmethoden. Die Anwendung monopolarer vs. bipolarer Ableitungen, die Platzierung der Referenzelektroden sowie die Anzahl der Elektroden variieren in beträchtlichem Ausmaß im Blick auf die bisherigen Untersuchungen zu K-Komplexen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit heutiger Ergebnisse mit Daten aus älteren Untersuchungen. Die Positionsänderung der Referenzelektroden kann eine

Amplitudenminderung wichtiger Graphoelemente, bis hin zur Umkehr der Polarität, bewirken (Halász 2005).

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde die computergestützte Auswertung der erhobenen Daten unter Verwendung 2 verschiedener Auswertesysteme durchgeführt. Bei der Beurteilung der Ergebnisse wurde dies nicht berücksichtigt, da zusätzlich eine visuelle Validierung der Ergebnisse erfolgte. Mit der Alice Software war jedoch die Höhe des negativen und positiven Ausschlages auf Absolutwerte bis 600  $\mu\text{V}$  beschränkt, während mit dem Polysomnographiesystem Rembrandt zum Teil höhere Werte ermittelt werden konnten. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die mit dem Polysomnographiesystem Rembrandt ermittelten Amplitudenwerte ebenfalls auf den Absolutwert von 600  $\mu\text{V}$  begrenzt. Der überwiegende Anteil der Auswertungen erfolgte mit der Alice Software. Bei einer nach dem Auswertesystem differenzierten Betrachtung wäre die Anzahl der Probanden zu gering, um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

Die Kinder wurden über den Zeitraum einer Nacht polysomnographisch untersucht. Der Einfluss eines möglichen „first-night-Effektes“, wie er in der Arbeit von Scholle et al. (2003) für viele Schlafparameter nachgewiesen werden konnte, wurde hierbei nicht berücksichtigt. Scholle et al. (2003) zeigten, dass im Vergleich zur ersten Nacht die Arousalichte in der darauffolgenden Nacht abnahm, während für die Dauer des Schlafstadiums NREM 2 keine Unterschiede festgestellt werden konnten. Aufgrund der schlafprotektiven Funktion von K-Komplexen, könnte dies eine veränderte Anzahl der Elemente in einer zweiten Nachtableitung bedeuten.

## **7 Schlussfolgerungen**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung der Häufigkeit von K-Komplexen und die Ausprägung ihrer Amplitudenhöhe über der frontalen und zentralen Region bei gesunden Kindern vom Säuglingsalter bis zur Adoleszenz dargestellt. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen eine statistisch relevante Zunahme der Häufigkeit von K-Komplexen im Altersgang. Zusätzlich weist die Ausprägung der Amplitudenhöhe im Kindesalter entscheidende Veränderungen auf. Bedingt durch die hochamplitudige Hintergrundaktivität im EEG sind K-Komplexe im Säuglings-



und Kleinkindalter relativ schlecht erkennbar. Bis zum durchschnittlichen Alter von 13,3/ 2,1 Jahren decken sich die eigenen Beobachtungen mit der bei Rechtschaffen und Kales (1968) geäußerten Meinung, dass K-Komplexe über der zentralen Region am stärksten ausgeprägt sind. Gezeigt werden konnte, dass mit beginnender Pubertät im Alter von 13,3/ 2,1 Jahren die Elemente über der frontalen Region deutlich besser zu erkennen sind. Das Wachstum und die Zunahme der grauen Substanz im präfrontalen Kortex, verbunden mit der zunehmenden Myelinisierung können den in der vorliegenden Arbeit beobachteten Entwicklungsgang begründen. Der Amplitudenwandel über der frontalen und zentralen Hirnregion unterstreicht die Notwendigkeit von 3 EEG-Ableitungen für eine polysomnographische Diagnostik zur Erfassung frontaler, zentraler und okzipitaler Aktivitäten. Altersabhängige Normwerte ermöglichen hierdurch die frühzeitige Erkennung neurologischer Reifeverzögerungen.

Zusätzlich erleichtern Normwerte zu K-Komplexen die Beurteilung des Schlafstadiums N2. Die Entwicklung der Häufigkeit von K-Komplexen und der Amplitudenwandel der Elemente über der frontalen und zentralen Region hat Auswirkungen auf die Bewertung der Schlafstadien im Kindesalter. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Häufigkeit der Graphoelemente besonders im Säuglings- und Kleinkindalter gering ist. So müssen auch Epochen als N2 bewertet werden, wenn die EEG-Aktivität für dieses Stadium spricht selbst wenn keine Schlafspindeln und/ oder K-Komplexe auftreten (Iber 2007) bis ein klarer Stadienwechsel erkennbar ist (Grigg-Damberger et al. 2007). Das Schlafstadium N2/ NREM 2 macht altersabhängig etwa ein Drittel bis die Hälfte der der Gesamtschlafzeit TST aus. Dies betont die Wichtigkeit der Festlegung einheitlicher Definitionen bei der Bestimmung dieses Stadiums.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weiter zu erhärten, sind Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Probanden notwendig, wobei auch der Einfluss eines möglichen „first-night-Effektes“ berücksichtigt werden sollte. Für eine einheitliche Beurteilung der Amplitudenausprägung wäre es vorteilhaft, wenn die Auswertung unter Verwendung eines identischen Auswertesystems erfolgt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen Parallelen zur ontogenetischen Entwicklung des frontalen Kortex. Um diesen Zusammenhang weiter zu untermauern, sind weitere Untersuchungen notwendig.

## Literaturverzeichnis

Abdi H. 2007. Bonferroni and Sidák corrections for multiple comparisons. In: Salkind NJ, Hrsg. Encyclopedia of Measurement and Statistics. Thousand Oaks: Sage Publications, 1-9.

Ackner B, Pampiglione G. 1957. Some relationships between peripheral vasomotor and EEG changes. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 20 (1):58-64.

Amzica F, Steriade M. 1998. Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. Neuroscience, 82(3):671-686.

Amzica F, Steriade M. 2002. The functional significance of K-complexes. Sleep Med Rev, 6(2):139-149.

Anders T, Emde R, Parmelee A, Hrsg. 1971. A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring states of sleep and wakefulness in newborn infants. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/BRI Publication Office.

Bastien CH, Crowley KE, Colrain IM. 2002. Evoked potential components unique to non-REM sleep: relationship to evoked K-complexes and vertex sharp waves. Int J Psychophysiol, 46(3):257-274.

Bremer G, Smith JR, Karacan I. 1970. Automatic detection of the K-complex in sleep electroencephalograms. IEEE Trans Biomed Eng, 17(4):314–323.

Colrain IM, Webster KE, Hirst G. 1999. The N550 component of the evoked K-complex: a modality non-specific response? J Sleep Res, 8(4):273-280.

Colrain IM. 2005. The K-complex: A 7-decade history. Sleep, 28(2):255-273.

Cote KA, de Lugt DR, Langley SD, Campbell KB. 1999. Scalp topography of the auditory evoked K-complex in stage 2 and slow wave sleep. J Sleep Res, 8(4):263-272.

Crowley K, Trinder J, Kim Y, Carrington M, Colrain IM. 2002. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol*, 113(10):1615-1622.

Crowley K, Trinder J, Colrain IM. 2002a. An examination of evoked K-complex amplitude and frequency of occurrence in the elderly. *J Sleep Res*, 11(2):129-140.

Da Rosa AC, Kemp B, Paiva T, Lopes da Silva FH, Kamphuisen HA. 1991. A model-based detector of vertex waves and K complexes in sleep electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78(1):71-79.

Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. 1939. Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J Neurophysiol*, 2(6):500-514.

De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M. 2000. The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it a 'forerunner' of delta waves? *Neurosci Lett*, 291 (1):41-43.

Devuyst S, Dutoit T, Stenuit P, Kerkhofs M. 2010. Automatic K-complexes detection in sleep EEG recordings using likelihood thresholds. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 4658-4661.

Geisler P. 2006. K-Komplexe. In: Schulz H, Hrsg. *Kompodium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis – 9. Erg. Lfg. 3/06*, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Landsberg: Ecomed, I-9.1.4 1-6.

Giedd JN, Blumenthal JD, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos AP, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 2(10):861-863.

Goebel S. 2007. *Klinische und experimentelle Neuropsychologie der strategischen Fähigkeiten [Dissertation]*. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität.

Grigg-Damberger M, Gozal D, Marcus CL, Quan SF, Rosen CL, Chervin RD, Wise M, Picchiotti DL, Sheldon SH, Iber C. 2007. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med*, 3(2):201-240.

Halász P, Pál I, Rajna P. 1985. K-complex formation of the EEG in sleep. A survey and new examinations. *Acta Physiol Hung*, 65(1):3-35.

Halász P, Ujszászi J, Gáboros J. 1985a. Are microarousals preceded by electroencephalographic slow wave synchronization precursors of confusional awakening? *Sleep*, 8(3):231-238.

Halász P. 2005. K-complex, a reactive EEG graphoelement of NREM sleep: an old chap in a new garment. *Sleep Med Rev*, 9(5):391-412.

Heald S, Siebers RW, Maling TJ. 1989. The K-complex vasoconstrictor response: evidence for central vasomotor downregulation in borderline hypertension. *J Hypertens Suppl*, 7(6):28-29.

Hess R. 1965. Sleep and sleep disturbances in the electroencephalogram. In: Akert K, Bally C, Schädé JP, Hrsg. *Sleep Mechanisms: Progress in brain research* 18. Amsterdam: Elsevier, 127-139.

Höller L. 1997. EEG-Ableitung. In: *Kompodium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis – 1. Erg. Lfg. 12/97*. In: Schulz H, Hrsg. *Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin*, Landsberg: Ecomed, I-4.1.3 1-2.

Horne J, Hrsg. 1990. Component structure of the evoked K-complex. *Sleep '90*. Bochum: Pontenagel Press.

Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. 1991. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain*, 114(3):1281-1295.

Huttenlocher PR. 1979. Synaptic density in human frontal cortex – Developmental change and effects of aging. *Brain Res*, 163(2):195-205.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. 2007. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester (Illinois): American Academy of Sleep Medicine.

Johnson LC, Karpan WE. 1968. Autonomic correlates of the spontaneous K-complex. *Psychophysiology*, 4(4):444-452.

Johnson LC, Hanson K, Bickford RG. 1976. Effect of flurazepam on sleep spindles and K-complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 40 (1):67-77.

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. 2001. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149(8):807-818.

Kruskal WH, Wallis AW. 1952. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc*, 47(260):583-621.

Kubicki S, Haag-Wüsthoff C, Röhmel J, Herrmann WM, Schleuer W. 1988. The pharmacodynamics influence of three benzodiazepines on rapid eye movements, K-complexes and sleep spindles in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*, 3(4):247-255.

Kubicki S, Scheuler W, Jobert M, Pastelak-Price C. 1989. The effect of age on sleep spindle and K-complex density. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 20(1):59-63.

Lavigne GJ, Rompré PH, Guitard F, Sessle BJ, Kato T, Montplaisir JY. 2002. Lower number of K-complexes and K-alphas in sleep bruxism: a controlled quantitative study. *Clin Neurophysiol*, 113(5):686-693.

Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD, Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN. 2007. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36(4):1065-1073.

Locke J. 1690. *An essay concerning human understanding*. London: Tho. Basset.

Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. 1938. Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. *J Neurophysiol*, 1(5):413-430.

Mann HB, Whitney DR. 1947. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Statist*, 18(1):50-60.

Marshall WA, Tanner JM. 1969. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Child*, 44(235):291-303.

Marshall WA, Tanner JM. 1970. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*, 45(239):13-23.

McCromick L, Nielsen T, Nicolas A, Ptito M, Montplaisir JY. 1997. Topographical distribution of spindles and K-complexes in normal subjects. *Sleep*, 20(11):939-941.

Metcalf DR, Mondale J, Butler FK. 1971. Ontogenesis of spontaneous K-complexes. *Psychophysiology*, 8(3):340-347.

Möller HJ, Laux G, Deister A. 2001. *Psychiatrie und Psychotherapie*. In: Bob A, Bob K, Hrgs. *Duale Reihe, Zweite Aufl.* Stuttgart: Thieme Verlag.

Monstad P, Guilleminault C. 1999. Cardiovascular changes associated with spontaneous and evoked K-complexes. *Neurosci Lett*, 263(2-3):211-213.

Nicholas CL, Sullivan EV, Pfefferbaum A, Trinder J, Colrain IM. 2002. The effects of alcoholism on evoked responses during non-REM sleep. *J Sleep Res*, 11(3):247-253.

Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM. 2002a. Increased production of evoked and spontaneous K-complexes following a night of fragmented sleep. *Sleep*, 25(8):882-887.

Niiyama Y, Satoh N, Kutsuzawa O, Hishikawa Y. 1996. Electrophysiological evidence suggesting that sensory stimuli of unknown origin induce spontaneous K-complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 98(5):394-400.

Paiva T, Rosa A. 1991. K-complex variability in normal subjects. In: Terzano MG, Halász PL, Declerck AC, Hrsg. *Phasic events and dynamic organization of sleep*. New York: Raven Press, 164-187.

Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. 1994. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol*, 51(9):874-887.

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Mathalon DH, Lim KO. 1998. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a five year interval. *Arch Gen Psychiatry*, 55(10):905–912.

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Lim KO. 1999. In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl moiety, creatine, and choline from large volumes of brain gray and white matter: effects of normal aging. *Magn Reson Med*, 41(2):276–284.

Pivik T, Dement D. 1986. Amphetamine, REM deprivation, and K-complexes. *Psychophysiology*, 5(2):241.



Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. 1989. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl*, 52:1-125.

Rechtschaffen A, Kales A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring systems for sleep stages of human subjects. Washington: US Government Printing Office.

Rodenbeck A. 2006. Die Auswertung von Delta-Wellen im Schlaf. In: Schulz H, Hrsg. Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis – 9. Erg. Lfg. 3/06, , Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Landsberg: Ecomed, I-9.1.3 1-7.

Romine CB, Reynolds CR. 2005. A model of the development of frontal lobe functioning: findings from a meta-analysis. *Appl Neuropsychol*, 12(4):190-201.

Roth M, Shawn J, Green J. 1955. The form, voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroen Clin Neuro*, 8(3):385-402.

Scholle S, Schäfer T. 1999. Atlas of states of sleep and wakefulness in infant and children. *Somnologie*, 3(3):163-165.

Scholle S, Scholle HC, Kemper A, Glaser S, Rieger B, Kemper G, Zwacka G. 2003. First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. *Clin Neurophysiol*, 114(11):2138-2145.

Scholle S, Feldmann-Ulrich, E. 2007. Atlas der Schlafstadien und des Wachseins im Entwicklungsgang vom Säugling zum Jugendlichen. Landsberg: Ecomed.

Scholle S, Zwacka G, Scholle HC. 2007. Sleep spindle evolution from infancy to adolescence. In: *Clin Neurophysiol*, 118(7):1525-1531.

Scholle S, Beyer U, Bernhard M, Eichholz S, Erler T, Graness P, Goldmann-Schnalke B, Heisch K, Kirchhoff F, Klementz K, Koch G, Kramer A, Schmidlein C,

Schneider B, Walther B, Wiater A, Scholle HC. 2011. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep Med*, 12(6):542-549.

Scott R, Karle W, Switzer A, Hart J, Corriere R, Woldenberg L. 1978. Psychophysiological correlates of the spontaneous K-complex. *Percept Mot Skills*, 46(1):271-287.

Speer CP, Gahr M. 2009. Pädiatrie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Stuss DT. 1992. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn*, 20(1):8-23.

Tanaka C, Matsui M, Uematsu A, Noguchi K, Miyawaki T. 2012. Developmental trajectories of the fronto-temporal lobes from infancy to early adulthood in healthy individuals. *Dev Neurosci*, 34(6):477-487.

Ujszászi J, Halász P. 1986. Late component variants of single auditory evoked responses during NREM sleep stage 2 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64(3):260–268.

Ujszászi J, Halász P. 1988. Long latency evoked potential components in human slow wave sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69(6):516-522.

Verbeek I, Beecher L, Voets E, Declerck AC. 1993. The effect of MLAEP stimulation on sleep macrostructure and K-complexes in normal subjects. *Sleep-Wake Research in the Netherlands*, 4:201-206.

Vetter K, Böker W. 1962. Zur Funktion des K-Komplexes im Schlaf-Elektroenzephalogramm. *Nervenarzt*, 33:390-394.

Walter WG. 1953. *The Living Brain*. Zweite Aufl. New York: Norton and Company.

Wauquier A. 1993. Aging and changes in phasic events during sleep. *Physiol Behav*, 54(4):803-806.

Wauquier A, Aloe L, Declerck A. 1995. K-complexes. Are they signs of arousal or sleep protective? *J Sleep Res*, 4(3):138-143.

## Anhang

**Tabelle A1:** Zusammenstellung der Daten zu den untersuchten Probanden.

	Gruppe	Geschlecht	Nummer	Alter (Jahre)	KK	N2 (min)	N2(min)/TST(min)	TST (min)	KK*60/N2	KK*60/TST	Amplitudenhöhe in F3 [µV]	Amplitudenhöhe in C3 [µV]
6-12 M.	1	m	1	0,85	19	226,0	0,46	490,5	5,04	2,32	226,0	421,0
6-12 M.	1	m	2	0,56	2	161,0	0,39	412,5	0,75	0,29	302,0	336,0
6-12 M.	1	m	3	0,95	24	182,5	0,41	448,0	7,89	3,21	217,0	197,0
6-12 M.	1	m	4	0,78	5	139,5	0,31	446,0	2,15	0,67	199,0	199,0
6-12 M.	1	m	5	0,75	9	209,0	0,35	597,5	2,58	0,90	301,0	393,0
6-12 M.	1	m	6	0,92	6	109,5	0,27	411,0	3,29	0,88	192,0	248,0
6-12 M.	1	w	1	0,75	5	134,5	0,26	511,5	2,23	0,59	271,0	222,0
6-12 M.	1	w	2	0,98	8	200,0	0,41	489,0	2,40	0,98	193,0	342,0
6-12 M.	1	w	3	0,52	7	163,0	0,31	521,5	2,58	0,81	172,0	198,0
6-12 M.	1	w	4	0,58	9	160,5	0,34	474,0	3,36	1,14	174,0	257,0
6-12 M.	1	w	5	0,58	7	175,5	0,35	498,0	2,39	0,84	244,0	298,0
6-12 M.	1	w	6	0,68	12	155,0	0,29	529,0	4,65	1,36	283,0	350,0
1 J.	2	m	1	1,29	15	145,5	0,39	375,0	6,19	2,40	336,0	426,0
1 J.	2	m	2	1,12	11	169,5	0,29	582,0	3,89	1,13	284,0	218,0
1 J.	2	m	3	1,12	13	186,5	0,35	540,0	4,18	1,44	348,0	427,0
1 J.	2	m	4	1,48	0	88,5	0,16	566,5	0,00	0,00		
1 J.	2	m	5	1,61	14	163,0	0,34	477,0	5,15	1,76	370,0	279,0
1 J.	2	m	6	1,85	3	186,5	0,35	529,0	0,97	0,34	379,0	563,0
1 J.	2	w	1	1,61	8	168,5	0,28	599,5	2,85	0,80	365,0	370,0
1 J.	2	w	2	1,72	6	81,0	0,19	417,5	4,44	0,86	446,0	363,0
1 J.	2	w	3	1,18	3	135,0	0,30	447,5	1,33	0,40	259,0	315,0
1 J.	2	w	4	1,30	9	143,5	0,36	393,5	3,76	1,37	335,0	320,0
1 J.	2	w	5	1,17	9	225,5	0,41	551,5	2,39	0,98	337,0	377,0
1 J.	2	w	6	1,02	2	177,5	0,41	432,0	0,68	0,28	403,0	388,0
2-3 J.	3	m	1	3,48	24	169,0	0,31	548,0	8,52	2,63	358,0	431,0
2-3 J.	3	m	2	3,30	26	110,0	0,20	556,5	14,18	2,80	402,0	361,0
2-3 J.	3	m	3	3,20	25	175,0	0,35	504,0	8,57	2,98	343,0	505,0
2-3 J.	3	m	4	3,62	15	150,5	0,32	467,5	5,98	1,93	274,0	437,0
2-3 J.	3	m	5	2,51	17	173,0	0,39	447,0	5,90	2,28	435,0	231,0
2-3 J.	3	m	6	3,41	19	145,0	0,29	494,5	7,86	2,31	386,0	367,0

**Tabelle A1:** Zusammenstellung der Daten zu den untersuchten Probanden. - Fortsetzung -

	Gruppe	Geschlecht	Nummer	Alter (Jahre)	KK	N2 (min)	N2(min)/TST(min)	TST (min)	KK*60/N2	KK*60/TST	Amplitudenhöhe in F3 [µV]	Amplitudenhöhe in C3 [µV]
2-3 J.	3	w	1	3,42	17	153,5	0,28	543,5	6,64	1,88	340,0	391,0
2-3 J.	3	w	2	3,63	15	196,5	0,38	519,5	4,58	1,73	185,0	279,0
2-3 J.	3	w	3	1,95	9	181,0	0,33	544,0	2,98	0,99	304,0	389,0
2-3 J.	3	w	4	3,22	17	178,0	0,31	570,0	5,73	1,79	401,0	334,0
2-3 J.	3	w	5	3,10	10	158,5	0,28	559,0	3,79	1,07	317,0	450,0
2-3 J.	3	w	6	2,99	9	191,5	0,32	603,0	2,82	0,90	268,0	392,0
4-5 J.	4	m	1	4,89	52	189,5	0,33	577,0	16,46	5,41	399,0	386,0
4-5 J.	4	m	2	6,34	28	213,5	0,41	520,0	7,87	3,23	419,0	412,0
4-5 J.	4	m	3	5,81	61	281,0	0,49	574,0	13,02	6,38	447,0	339,0
4-5 J.	4	m	4	4,75	25	199,0	0,37	534,5	7,54	2,81	298,0	371,0
4-5 J.	4	m	5	4,35	21	184,0	0,32	580,0	6,85	2,17	331,0	381,0
4-5 J.	4	m	6	4,29	25	180,0	0,32	562,5	8,33	2,67	266,0	345,0
4-5 J.	4	w	1	5,02	20	198,5	0,35	559,5	6,05	2,14	295,0	336,0
4-5 J.	4	w	2	4,73	45	161,5	0,38	422,5	16,72	6,39	329,0	406,0
4-5 J.	4	w	3	5,77	56	167,5	0,32	530,0	20,06	6,34	405,0	372,0
4-5 J.	4	w	4	5,74	32	169,5	0,34	502,5	11,33	3,82	312,0	307,0
4-5 J.	4	w	5	4,54	24	166,0	0,40	418,5	8,67	3,44	163,0	246,0
4-5 J.	4	w	6	5,22	38	197,5	0,36	549,0	11,54	4,15	368,0	378,0
Tanner 1	5	m	1	6,15	19	132,0	0,25	534,0	8,64	2,13	333,0	326,0
Tanner 1	5	m	2	8,54	33	209,5	0,41	513,5	9,45	3,86	285,0	272,0
Tanner 1	5	m	3	9,14	41	110,5	0,23	470,5	22,26	5,23	271,0	257,0
Tanner 1	5	m	4	8,90	46	215,5	0,44	487,5	12,81	5,66	400,0	415,0
Tanner 1	5	m	5	8,07	27	318,5	0,56	571,5	5,09	2,83	348,0	467,0
Tanner 1	5	m	6	7,52	16	136,0	0,29	475,0	7,06	2,02	464,0	502,0
Tanner 1	5	w	1	10,03	48	229,5	0,36	641,5	12,55	4,49	332,0	330,0
Tanner 1	5	w	2	8,43	32	140,0	0,27	524,0	13,71	3,66	402,0	496,0
Tanner 1	5	w	3	8,07	21	208,5	0,44	479,0	6,04	2,63	235,0	291,0
Tanner 1	5	w	4	10,14	76	221,5	0,42	531,5	20,59	8,58	459,0	413,0
Tanner 1	5	w	5	8,08	41	179,0	0,40	444,0	13,74	5,54	453,0	511,0
Tanner 1	5	w	6	8,54	23	165,0	0,33	494,5	8,36	2,79	295,0	268,0

**Tabelle A1:** Zusammenstellung der Daten zu den untersuchten Probanden. - Fortsetzung -

	Gruppe	Geschlecht	Nummer	Alter (Jahre)	KK	N2 (min)	N2(min)/TST(min)	TST (min)	KK*60/N2	KK*60/TST	Amplitudenhöhe in F3 [µV]	Amplitudenhöhe in C3 [µV]
Tanner 2	6	m	1	9,95	53	139,0	0,28	498,5	22,88	6,38	379,0	420,0
Tanner 2	6	m	2	11,08	66	214,0	0,41	518,5	18,50	7,64	408,0	296,0
Tanner 2	6	m	3	10,96	66	221,0	0,49	447,0	17,92	8,86	412,0	523,0
Tanner 2	6	m	4	10,08	40	179,5	0,44	412,0	13,37	5,83	480,0	331,0
Tanner 2	6	m	5	9,96	61	201,5	0,45	447,0	18,16	8,19	430,0	431,0
Tanner 2	6	m	6	9,70	46	159,0	0,37	433,0	17,36	6,37	295,0	444,0
Tanner 2	6	w	1	12,82	106	213,5	0,39	544,0	29,79	11,69	452,0	413,0
Tanner 2	6	w	2	11,71	41	165,5	0,32	516,5	14,86	4,76	370,0	343,0
Tanner 2	6	w	3	11,41	58	209,0	0,46	454,0	16,65	7,67	455,0	492,0
Tanner 2	6	w	4	9,75	88	221,5	0,42	522,0	23,84	10,11	541,0	439,0
Tanner 2	6	w	5	11,32	45	197,0	0,44	447,5	13,71	6,03	394,0	382,0
Tanner 2	6	w	6	10,74	52	203,5	0,45	453,5	15,33	6,88	463,0	446,0
Tanner 3	7	m	1	14,58	180	301,0	0,55	551,5	35,88	19,58	542,0	386,0
Tanner 3	7	m	2	13,60	60	223,5	0,49	452,0	16,11	7,96	390,0	237,0
Tanner 3	7	m	3	11,63	46	113,0	0,30	374,0	24,42	7,38	312,0	331,0
Tanner 3	7	m	4	15,49	117	228,5	0,49	468,0	30,72	15,00	322,0	290,0
Tanner 3	7	m	5	13,52	51	137,5	0,30	463,0	22,25	6,61	374,0	390,0
Tanner 3	7	m	6	14,59	36	174,0	0,41	421,5	12,41	5,12	350,0	273,0
Tanner 3	7	w	1	13,06	102	173,5	0,34	516,0	35,27	11,86	477,0	331,0
Tanner 3	7	w	2	13,47	57	194,5	0,37	521,0	17,58	6,56	471,0	379,0
Tanner 3	7	w	3	12,04	29	158,0	0,39	410,0	11,01	4,24	386,0	439,0
Tanner 3	7	w	4	11,72	75	198,5	0,36	546,0	22,67	8,24	422,0	356,0
Tanner 3	7	w	5	11,98	51	169,5	0,37	456,0	18,05	6,71	481,0	407,0
Tanner 3	7	w	6	12,41	86	288,5	0,51	563,0	17,89	9,17	375,0	388,0
Tanner 4	8	m	1	17,00	100	176,5	0,35	509,5	33,99	11,78	354,0	304,0
Tanner 4	8	m	2	14,51	91	202,0	0,36	555,5	27,03	9,83	426,0	348,0
Tanner 4	8	m	3	15,79	113	237,5	0,50	472,5	28,55	14,35	392,0	339,0
Tanner 4	8	m	4	15,52	93	230,0	0,53	436,0	24,26	12,80	462,0	374,0
Tanner 4	8	m	5	15,13	127	218,0	0,53	415,0	34,95	18,36	534,0	424,0
Tanner 4	8	m	6	13,81	266	278,5	0,54	520,0	57,31	30,69	514,0	416,0

**Tabelle A1:** Zusammenstellung der Daten zu den untersuchten Probanden. - Fortsetzung -

	Gruppe	Geschlecht	Nummer	Alter (Jahre)	KK	N2 (min)	N2(min)/TST(min)	TST (min)	KK*60/N2	KK*60/TST	Amplitudenhöhe in F3 [µV]	Amplitudenhöhe in C3 [µV]
Tanner 4	8	w	1	17,94	103	311,0	0,61	509,5	19,87	12,13	333,0	268,0
Tanner 4	8	w	2	17,13	83	211,0	0,41	517,5	23,60	9,62	466,0	357,0
Tanner 4	8	w	3	13,90	88	200,5	0,40	503,0	26,33	10,50	428,0	394,0
Tanner 4	8	w	4	13,83	53	225,0	0,45	501,5	14,13	6,34	267,0	372,0
Tanner 4	8	w	5	15,38	123	255,0	0,50	513,0	28,94	14,39	503,0	503,0
Tanner 4	8	w	6	12,51	120	318,5	0,61	521,0	22,61	13,82	411,0	380,0
Tanner 5	9	m	1	17,89	201	231,0	0,44	530,5	52,21	22,73	366,0	
Tanner 5	9	m	2	13,96	120	327,0	0,52	624,5	22,02	11,53	447,0	268,0
Tanner 5	9	m	3	17,76	54	200,5	0,50	403,5	16,16	8,03	298,0	219,0
Tanner 5	9	m	4	17,18	116	348,0	0,63	552,0	20,00	12,61	401,0	283,0
Tanner 5	9	m	5	16,75	108	149,5	0,51	293,5	43,34	22,08	529,0	339,0
Tanner 5	9	m	6	16,83	103	254,0	0,56	452,5	24,33	13,66	389,0	250,0
Tanner 5	9	w	1	15,46	153	280,0	0,52	538,0	32,79	17,06	503,0	332,0
Tanner 5	9	w	2	17,15	240	201,5	0,48	415,5	71,46	34,66	538,0	428,0
Tanner 5	9	w	3	16,55	85	230,5	0,47	486,0	22,13	10,49	400,0	353,0
Tanner 5	9	w	4	16,50	220	206,0	0,41	500,5	64,08	26,37	506,0	335,0
Tanner 5	9	w	5	16,98	147	228,5	0,56	406,0	38,60	21,72	449,0	280,0
Tanner 5	9	w	6	14,20	157	207,5	0,44	473,5	45,40	19,89	469,0	390,0



## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Stefanie Kirchberg, geb. Kühn  
Geburtstag/-ort: 28. Juli 1982 in Leinefelde  
Familienstand: ledig

### Schulbildung und Studium

09/1993 – 06/2001 St. Josef Gymnasium Dingelstädt  
10/2001 – 07/2006 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
08/2006 – 07/2007 Praktisches Jahr  
07.01.2008 Approbation als Ärztin

### Beruflicher Werdegang

02/2008 – 03/2010 Assistenzärztin für Kinder- und Jugendmedizin,  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Eichsfeld  
Klinikum gGmbH / Haus St. Vincenz  
04/2010 – 09/2010 Assistenzärztin für Kinder- und Jugendmedizin,  
Abteilung für Pädiatrische Kardiologie und  
Intensivmedizin, Universitätsmedizin Göttingen  
10/2010 – 06/2013 Assistenzärztin für Kinder- und Jugendmedizin,  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Eichsfeld  
Klinikum gGmbH / Haus St. Vincenz  
01.07.2013 Anerkennung als Fachärztin für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Seit 07/2013 Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Eichsfeld  
Klinikum gGmbH / Haus St. Vincenz

### Weitere Qualifikationen

Seit 2008 Ärztliche Mitarbeiterin im Schlafmedizinischen  
Zentrum, Eichsfeld Klinikum gGmbH / Haus St.  
Vincenz

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die mir die Erstellung der vorliegenden Arbeit ermöglicht haben.

Frau PD Dr. rer. nat. habil. Sabine Scholle, Leiterin der Klinik für Schlaf- und Beatmungsmedizin im Robert-Koch-Krankenhaus Apolda danke ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die Bereitstellung der Ableitungen der Kinder und Jugendlichen vom 1. bis 18. Lebensjahr aus dem Probanden-Pool zu der im Jahr 2011 publizierte Multizenter-Studie zur Ermittlung quantitativer Schlafparameter im Kindesalter. Besonders danke ich ihr für die Betreuung und Unterstützung während der Arbeit, die gewährte Hilfe bei den statistischen Berechnungen sowie für die kritische Durchsicht der Dissertation.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. med. Hans-Christoph Scholle, Leiter FB Motorik, Pathophysiologie und Biomechanik der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie in Jena für die freundliche Annahme als Doktorandin, die wertvollen Hinweise und die Geduld bei der Durchführung der Korrekturen des Manuskripts.

Den Gutachtern danke ich für die Begutachtung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke den Mitarbeiterinnen im Schlafmedizinischen Zentrum des Eichsfeld Klinikums in Heilbad Heiligenstadt für die Durchführung der Schlaflaboruntersuchungen an den Probanden im ersten Lebensjahr sowie den Patienten und Eltern für ihr Verständnis und die bereitwillige Teilnahme an der Studie. Ein großes Dankeschön gilt den Medizintechnikern der Firma Embla systems sowie Heinen und Löwenstein für die Bereitstellung der Auswertesysteme und die fachkundige Unterstützung bei der Auswertung der Polysomnographien.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und insbesondere meiner Mutter für die liebe Unterstützung, die Aufmunterungen sowie entgegengebrachte Nachsicht. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Keineswegs zuletzt möchte ich meinem Ehemann Stefan ganz herzlich danken. Durch seine eigenen Erfahrungen konnte er mir wertvolle Hinweise zur formellen Gestaltung wissenschaftlicher Arbeiten geben. Vor allem aber danke ich ihm für die aufgebrachte Geduld und die nie nachlassende Motivation. Vielen, vielen Dank!

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Meinungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswertung und Auswahl des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr Prof. Dr. med. Hans-Christoph Scholle, Leiter FB Motorik, Pathophysiologie und Biomechanik, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Jena
- Frau PD Dr. rer. nat. habil. Sabine Scholle, Klinik für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Robert-Koch-Krankenhaus Apolda GmbH

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Heilbad Heiligenstadt, den 22.04.2015

Stefanie Kirchberg